



[19] FEDERAL  
REPUBLIC OF  
GERMANY



GERMAN PATENT  
AND TRADEMARK  
OFFICE

[12] Published Patent Specification

[10] DE 101 45 361 A1

[51] Int. Cl. 7:  
A 61 K 9/12  
A 61 K 31/568

[21] File number: 101 45 361.2  
[22] Application date: 09-14-2001  
[43] Publication date: 04-03-2003

DE 101 45 361 A 1

[71] Applicant:  
Pari GmbH, 82319 Starnberg, DE

[72] Inventor:  
Keller, Manfred, Dr., 79189 Bad Krozingen, DE;  
Lintz, Frank, Dr. 82319 Starnberg, DE

The following statements have been taken from the documents submitted by the applicant

[54] Process for the synthesis of fluid, sterile preparations for inhalation

[57] Process for the synthesis of a stable, fluid and sterile watery preparation for an inhalation application of an active substance with low solubility in water in the form of an aerosol, by synthesizing a watery suspension, particle size reduction by means of suitable particle reduction processes to the desired particle size and application of a heat sterilization process. In the sterilization process, the addition of additional stabilizing excipients can be dispensed with, as the particle size is changed only insignificantly by the sterilization process.

DE 101 45 361 A 1

[0001] The invention concerns pharmaceutical preparations, particularly watery preparations for inhalation as an aerosol. It further concerns procedures for the synthesis of such preparations in sterile manner.

#### Introduction

[0002] Aerosols are systems whose dispersed phase is held in suspension in a gaseous medium and can be described, for example as dust aerosol (solid in air) or fog (fluid in air). The particles held in suspension have a diameter of 001- 100  $\mu\text{m}$  and thus correspond in their size, for example, from proteins to drops of fog. Scientific inhalation therapy was established at the beginning of the 19<sup>th</sup> century. Claude-Bernhard had already pointed out good resorption capability of the lung for medication in 1857, and decisive principles of inhalation therapy concerning the depth of penetration in the lung were already published by Hommel in 1910 and by Hübner in 1920. In 1935, Findeisen described the depositing of small particles suspended in air in the human lung during respiration experimentally and mathematically, and his tables concerning regional aerosol deposits in the bronchial tree were later confirmed for the most part. Dautrebande characterized fluid aerosols anatomically and physiologically in 1952, and thus in the 50s already, the basis of modern inhalation therapy was worked out; a good overview is provided by the book authored by D. Köhler and W. Fleischer that came out in 2000: Theory and Practice of Inhalation Therapy [Theorie und Praxis der Inhalationstherapie] published by Arcis Verlag GmbH, Munich, ISBN 3-89075-140-7.

[0003] The treatment of lung diseases by means of aerosols allows for a targeted medication therapy, as the active ingredient can be delivered directly to the target location by means of inhalation devices. A prerequisite is that the inhaled droplets or particles reach the target tissue and are deposited there. The influences of aerosol creation and depositing are essentially influenced by three factors that can be classified as follows:

1. The biological-physiological factors that are characterized by:
  - the type of breathing maneuver, such as breathing frequency, flow, speed and volume
  - the anatomy of the respiratory tract, particularly the glottis region
  - the age and health and/or disease condition of the person or patient
2. the droplet or particle spectrum, which is influenced by:
  - the type and design of the inhalation device
  - the time between synthesis and inhalation (drying characteristics)
  - the modification of the droplet and/or particle spectrum by the inhalation flow
  - the stability or integrity of the aerosol cloud created
3. the active substance and/or the formulation of the medication, the characteristics of which are influenced by:
  - the particle size
  - the form of administration (for example, solution, suspension, emulsion, liposome dispersion)
  - the form and surface characteristics of the active substance and/or the formulation (smooth spheres or folded porous structures)
  - the hygroscopy (influences growth of the particles)
  - the boundary surface characteristics, such as wettability and spreadability
  - the evaporation and/or evaporation characteristics of the carrier medium

#### Aerosols and their depositing behavior

[0004] The composition and form of aerosols is rich in variants. For practical purposes it makes sense to standardize the description of a particle with respect to its depositing behavior for diameters that are larger than  $.5\mu\text{m}$ , as then essentially only the sedimentation and impaction that depends on weight comes into consideration as depositing mechanism. For this purpose, the particle that is being analyzed (diameter  $d_a$ ) with a density  $\rho$ , is compared with a sphere that sediments equally fast with the density of water  $\rho = 1 \text{ g/cm}^3$  and the diameter of the sphere is described as the aerodynamic diameter ( $d_{ae}$ ;  $d_a = d_{ae}/\rho$ ).

[0005] The aerodynamic diameter depends on the size, density, form and orientation of the particle. In practice, one usually deals with a hetero dispersed or poly dispersed distribution of sizes, i.e. with a particle mixture of various sizes. If these are aerosols with the same structure (for example, from a nebulizer) the median aerodynamic mass diameter (MMAD) can then be described with a number. Thereby, 50% of the aerosol mass is larger and 50% of the aerosol mass is smaller than the MMAD. The amplitude of the distribution is indicated by percentiles, for example, 10% and 90% percentile. These numbers indicate up to which particle size only fewer than 10% or starting at which particle size only 10% of the mass is still present. Symmetrical distributions that are distributed almost normal can be characterized by the geometric standard deviation (GSD – Geometric Standard Deviation). The GSD has no dimensions and is larger than 1 and a measurement for the symmetrical particle distribution of an aerosol cloud.

[0006] When size distribution is addressed with respect to an aerosol, it must necessarily be indicated whether it refers to the number of particles, the volume or the mass. As the mass depends on the third power of the diameter it can be calculated that a particle of 10  $\mu\text{m}$  corresponds to the mass of 1,000 particles of 1  $\mu\text{m}$ . For the biological effect of medication aerosols, primarily the aerodynamic mass distribution of the aerosol spectrum is important, as a deposited aerosol particle is immediately dissolved in the watery phase of the bronchial mucus (mucus and cilia surrounding fluid or epithelium lining fluid), and as a result, the entire substance is available. This also applies to water soluble solid particles from powder inhalers. Even substances that are difficult to dissolve in water such as,

for example, beclomethasone, are dissolved within a few minutes because of the small particle size. The situation is different for non-soluble particles or such particles whose solubility and release was modified by pharmaceutical steps (e.g. liposomes).

[0007] In recent times it became known that in the case of insoluble particles such as, for example, coal dust that reaches the lungs as ultrafine aerosols (diameter under  $.1 \mu\text{m}$ ), the degree of toxicity increases linearly with the overall surface of the particles as they lead to an inflammation of the bronchial wall and in the interstitial. In the case of larger insoluble particles, the form is a factor if it is significantly different than a sphere. An example of this is represented by the toxicology of the asbestos fiber which can no longer be phagocytized in its entirety by the macrophages.

[0008] Depending on their composition, aerosols have a short or long lifecycle and their particle size is subject to changes, that are influenced by the chemical-physical properties of the components of the formulation. Depending on the humidity, small watery particles quickly evaporate into a solid substance core so that the concentration of the dissolved substance is 100% at complete evaporation. The resulting diameter ( $d_2$ ) starting with the original diameter ( $d_1$ ) corresponds to the third root of the relationship of the concentration prior to ( $c_1$ ) and after ( $c_2$ ) of the shrinkage (presuming density of  $1 \text{ g/cm}^3$  for the dissolved substance) according to the formula:  $d_2 = d_1 \sqrt[3]{(c_1/c_2)}$ . Thus, for example the drying of maritime aerosols by wind in the case of a drop of ocean water ( $c_1 = 3.6\%$ ) of  $20 \mu\text{m}$ , leads to a salt particle with a diameter of approximately  $6.7 \mu\text{m}$ , whereby it then became respirable. This effect is used in nebulizers of liquids, for example, in order to make the particle size smaller by drying effects (for example, heating by means of PARI Therm) or adding dry air.

[0009] Conversely, in a moist environment, particles can grow, and this growth depends particularly on the hygroscopics of the active substance or the excipient. For example, a dry sodium chloride particle of  $5 \mu\text{m}$  requires approximately 1 second for complete growth, in the case of a  $5 \mu\text{m}$  particle this takes approximately 10 seconds, which is proof that the speed in relation to the growth of the particle is also dependent on size. Solid substance particles from powder inhalers and dosing aerosols can grow by a factor of 4 - 5 times of their original size, as in the bronchial tree, a level of humidity of 95 - 100% predominates.

#### Impaction

[0010] Aerosol particles or aerosol droplets follow the flow lines of their carrier gas if they are not too large. Approximately starting at  $2 - 3 \mu\text{m}$ , the mass inertia of the aerosol particle becomes relevant. It then tries to continue to fly straight ahead when the direction of the gas is changed. As a result, the probability of depositing is increased by impaction. The probability of deposit (DE) is proportional to the square of the diameter (d) and the flow (V):  $DE \propto d^2 V$ .

[0011] As the result of this correlation it is explained why dosing aerosols and many powder inhalers have a high discharge speed of the aerosol cloud, and in spite of small particle diameters in-vivo, a high percentage (70-90%) are deposited oropharyngeally.

#### Sedimentation

[0012] The movement of the aerosol particles is also determined by gravity and for a particle size range of  $5 - 4 \mu\text{m}$ , it is the relevant depositing mechanism. The descending speed ( $V_d$ ) depends on the square of the particle diameter (d) for practically relevant areas, the gravitational constant ( $g_0$ ), of the particle density ( $\rho$ ) and the viscosity of the gas ( $\eta$ ). If one neglects the required sliding correction for the particle ranges under  $1 \mu\text{m}$  because the continuity of the gases and the uplift is not present any longer, the following relationship results for the descending speed in air:  $v_d = d^2 g \rho / 18 \eta$ . This formula shall be explained by the following example:

A watery particle with a diameter of  $6 \mu\text{m}$  descends as a result of gravity in normal breathing by approximately .44 mm in the bronchial system when its time of exposure in the feeding respiratory passages (anatomical dead space) is approximately .4 seconds. This particle could theoretically reach the 16<sup>th</sup> bronchial generation, but on average is deposited at the 12<sup>th</sup> bronchial generation or based on impaction, deposits even more centrally.

#### Regional depositing behavior considering the various influencing values

[0013] For years, the question as to where aerosol particles deposit in the bronchial tree has been the subject matter of many experiments. These are complemented by continually improving calculation models of the lung deposit. The regional depositing pattern for respiration through the mouth shows high variability as a result of the breathing maneuver and the different anatomy of the bronchial tree. The range of respirable sizes at  $5 - 6 \mu\text{m}$ , which are frequently cited in the literature, neither consider the overlapping depositing sections nor the quantitative or percentage depositing rates.

[0014] In the case of respiration through the mouth, approximately 40 - 60% of the particles are deposited in the range of  $2.5 - 4.5 \mu\text{m}$  preferably in the alveolar section. A bronchial depositing in the size range of approximately  $5 - 28\%$  has particles of  $2$  to  $8 \mu\text{m}$ , parallel to which the oropharyngeal depositing increases. The depositing in the oropharynx is already  $24 - 45\%$  for particles of  $6 \mu\text{m}$  and increases to  $60 - 80\%$  for particles with a diameter of  $10 \mu\text{m}$ . It can be derived from this that for an optimal qualitative and quantitative alveolar deposition, particle sizes of  $1.5 - 3 \mu\text{m}$  are favorable when the oropharyngeal and bronchial deposition are to be as low as possible. The bronchial deposition with approximately  $18 - 28\%$  for particles in a size range of  $6 - 9 \mu\text{m}$  is relatively small and is also always accompanied by a correspondingly higher oropharyngeal deposition. This is actually a disadvantage, as this is the target section for local inhalation therapy with beta agonists and anticholinergics.

[0015] The depositing of the aerosol particles in the respiratory tract is determined essentially by the following four parameters: The particle size, the particle speed, the geometry of the respiratory passages and the inhalation technique or the breathing maneuver. According to Stokes Law it can be derived that the speed of flow and the density of the aerosol particles are significant, for which reason the measurement variable that is consulted for the depositing relationship in the respiratory tract

is the aerodynamic and not the geometric particle diameter. It is known from various experiments that for pulmonary therapy, only droplets or particle sizes with an aerodynamic diameter of approximately  $.6 - 6 \mu\text{m}$  can be used. Particles with an aerodynamic diameter perhaps larger than  $6 \mu\text{m}$  impact in the upper respiratory tract, those that are smaller than  $.6 \mu\text{m}$  are exhaled again after having been inhaled. This means that, for example, that powder with very low density and an aerodynamic diameter of approximately  $3 \mu\text{m}$  can have a geometric diameter of, for example, larger than  $10 \mu\text{m}$ . On the other hand, in watery systems with a density of approximately  $1 \text{ mg/cm}^3$ , the geometric and aerodynamic diameters are almost equal.

#### Prior art

[0016] For the application of active substances, today, primarily gas propellant dosing aerosols, powder inhalers and liquid nebulizers are used. The latter transform liquids by means of nozzles or ultrasound into aerosols with various droplet diameters. Generally, droplets or particles between  $3$  and  $6 \mu\text{m}$  are more suitable for a topical or local therapy, for example, for the treatment of asthma, while particles smaller than  $3 \mu\text{m}$  are more likely systemically absorbed, i.e. the active substance arrives in the peripheral lung area as the result of a predominantly alveolar absorption in the blood circulation and from there at the target locations in the body. The advantages and disadvantages of the various inhalers and the possibilities of compensating the disadvantages of the system were discussed by M. Keller in [Development and Trends in Pulmonary Drug Delivery, *Chimica Oggi*, Chemistry today, No. 11/12, 1998]. The coordination and optimization of inhalation device and medication formulation is of particular significance for an improvement of the inhalation efficiency. This requires that one knows the depositing mechanisms and the strengths and/or weaknesses of the various systems and performs a corresponding optimization.

[0017] The acceptance of nebulizers compared to dosing aerosols and powder inhalers is smaller for a large proportion of users because the treatment time is  $5 - 10$  minutes or longer on average. A further disadvantage is, for example, that in nozzle nebulizers, as a rule, the medication used cannot be nebulized, as a rule, subject to the system. Experiments show, however, that the treatment time can be reduced from  $9.1$  minutes to  $1.3$  minutes and the fill volume in the nebulizer can be reduced from  $3.5 \text{ ml}$  to  $1 \text{ ml}$ , if, for example, an undiluted salbutamol solution is used. [N. Luangkhot et. al. Aerosols in Inhalation Therapy IV, [Aerosole in der Inhalationstherapie IV], 1999, pages 98 - 103]. This example shows that solutions with higher concentrations can be used advantageously without changing the aerosol properties in-vitro. This can be proven in a laboratory experiment with a respiration simulator from the depositing behavior of the active substance and the inhalation filter and exhalation filter. [N. Luangkhot et. al.: Characterization of salbutamol solution compared to budesonide suspensions consisting of submicron and microner particles in the PARI LC STAR and a new PARI Electronic Nebulizer (e-Flow). Drug delivery to the Lungs XI, 11 & 12. 12. 2000, p. 14-17]. To the extent the medication has sufficient solubility and stability in water or in sodium chloride solution and the chemical-physical properties do not change, the therapy by means of nebulizers can be simplified and thus also be improved.

[0018] Nebulizing substances that are insoluble in water is more difficult such as, for example, corticosteroids or substances that are unstable in watery solution. That is why these are preferably formulated as suspensions because, i.e. the micronized active ingredient is present in a fine dispersion in water. The smaller the particle size of the active substance and the lower the difference in density of the active substance and the dispersion medium, the longer the active ingredient remains in suspension, i.e. the slower a sedimentation takes place, as a rule. For the purpose of better wetting of the lipophilic surface of active substance with water, most often an amphiphilic tenside is added which must, however, be harmless with respect to inhalation toxicology in order to prevent undesired side effects. As an example, Pulmicort® is to be considered, which is available on the market in two dosage strengths of  $.5 \text{ mg}$  and  $1 \text{ mg}$  budesonid per  $2 \text{ ml}$ . Budesonid is present in suspension in sodium chloride solution, which is buffered with citric acid and sodium citrate and contains polysorbate 80 (= Tween® 80) as surface-active wetting agent. It is a disadvantage that the aerosol property can change during nebulization. This can be derived, for example, from the increase of the budesonid concentration in the non-nebulized residual suspension. This effect can be explained by, among other things, that larger particles cannot be transported by aerosol droplets that have a smaller diameter and therefore remain as residual in the nebulizer.

[0019] As an alternative to solutions and suspensions it was tested whether and to what extent the nebulizing of liposomes that are loaded with hydrophilic or lipophilic substances offer advantages. Liposomes are spherical vesicles with membrane lamellas that close off a watery interior space of a continual watery phase. The membranes consist of at least one lipid double layer of amphiphilic lipids, the hydrophilic molecules of which are respectively oriented toward the watery side, and whose lipophilic parts form the hydrophobic interior section of the membrane. They are primarily produced from phospholipids, cholesterol and glycolipids. The diameters vary between approximately  $20 \text{ nm}$  and several micrometers. The membranes have an approximate thickness of  $5 \text{ nm}$ , depending on the number of lamellas. As a result of the choice of the membrane lipids and the size of the membrane strength, the properties of the liposome can be adapted to the respective requirements. Of particular interest is the attainment of a depository effect and the use in the area of drug targeting. For aerosol therapy, this opens the possibility of reducing the frequency of inhalations of active substances with a short half life and thus to improve the compliance of patients. Beyond that, an increase of the active substance concentration in certain target cells of the lungs is conceivable, which should make a reduction of the dosage of the medication that is used possible.

[0020] The stability of the liposomes, particularly during storage and with respect to nebulizing is an important requirement for a successful inhalation therapy with liposomally packaged active substances. Experiments by Waschkövitz et al. (Aerosols in Inhalation Therapy IV [Aerosole in der Inhalationstherapie IV], 1999 pages 83-93) show that ultra sound nebulizers severely impair the stability of liposomes, and also in the case of nozzle nebulizers depending on the liposome composition, approximately  $20-30\%$  of the active substance is no longer liposomally packaged.

[0021] The synthesis of particulate systems in the nano range and their use as carriers for active substances and vaccines has been known for more than  $20$  years. [J. Kreuter: Nanoparticles and nanocapsules - new dosage forms in the

nanometer size range: Pharm. Acta Helv. 53 (1978), p. 33-39; J.J. Marty et. al. Nanoparticles - a new colloidal drug delivery system: Pharm. Acta Helv. 53 (1978) p. 17-23; J. Kreuter: Possibilities of using nanoparticles as carrier for drug and vaccines; J. Microencapsulation, 5 (1988) p. 101-114. The production of nanoparticulate systems by means of high pressure homogenization processes such as, for example, microfluidization, was also already published more than 10 years ago [F. Koosha and R. Müller: Nanoparticle Production by Microfluidization; Archive of Pharmacy [Archiv der Pharmazie] 321 (1988) 680; R. Bomeler, and H. Chen: Indomethacin Polymeric Nanosuspension prepared by Microfluidization: J. Contr. Rel. 12, (1990) p. 223-233]. It is also known from literature how one can produce submicrosystems. A special embodiment for the synthesis of nanosuspensions by means of high pressure homogenization that is already made obvious in previously published literature can be found in WO 96/14830. Here, use of various surface-modifying excipient classes for the creation of nanosuspensions for the application of the majority of the known medically active substances is claimed as being in accordance with the invention. As an example, a nanosuspension containing 2% - 3% of the active ingredient RMKP, 3% Tween® 80 and 16.7 g mannitol ad 100 ml, a sterilization was performed by means of gamma irradiation. After the sterilization, the particle size for formulation A increased from 890 to 1,222 µm and for formulation B from 60 to 165 µm. However, it was not examined to what extent the stability of these formulations changes after being stored at various temperature conditions. Let it also be noted that because of the high mannitol proportion, the formulation is hypersmolar and is therefore also not suitable for nebulizing. Although the gamma sterilization that was described is recognized as a procedure and admissible, it requires a large material and financial effort. Also, this procedure is not the means of choice for fluid preparations. Easier in handling and in the regulatory aspects is heat sterilization by means of pressurized water vapor (121° C, 2 bar). Even such a process is described in WO 96/14830 (example 12). According to it, dependent on the tenside concentration, significant particle growth occurs. The suspended particles attain diameters that make them unusable in an inhalation application. The particle size can be maintained only in certain tenside concentrations. However, this is described only for mannitol-containing formulations in WO 96/14830. It is known that mannitol is used as suspension stabilizer. [A. H. Kibbe, Handbook of pharmaceutical excipients, Pharmaceutical Press, 2000]. Even the use of mannitol for stabilization purposes according to the principle of preferential exclusion is sufficiently known [F. Rock, Knowledge-based Development of Parenteral Peptide Solutions and Lyophilisates, Wissensbasierte Entwicklung von Parenteralen Peptidlösungen und Lyophilisaten], published by Shaker Verlag, 1999]. As a result, hydrophobic interdependencies or aggregation processes can be stopped effectively. As such occurrences in suspensions can be the initiators of particle growth, the combination mannitol/Tween® 80, as described in the example, is an effective tool for making heat sterilization possible. However, a mannitol concentration of 16.7% is too high for an inhalation application based on the resulting hypersmolarity of the formulation, the decrease of the tenside quantity that is made possible in this connection is insignificant. Even the viscosity that is increased by the addition of mannitol can reduce the possibilities of using such a suspension significantly. Successful heat sterilization without the addition of mannitol is not described in WO 96/14830.

[0022] For the use of watery suspensions with particle sizes of 400-4,000 nm that are to be used as medications for inhalation, it is required that these are physically-chemically stable and that there is no particle growth during storage, for example, as a result of "Ostwald Ripening". Suspensions, and particularly those with particle sizes smaller than 4 µm are very sensitive to temperature, as a rule, as the solubility of the active substances increases with increases of the temperature and first the dissolution of the very small and later also the larger particles will occur. In a cooling process, these precipitated or crystallized or seed crystals can lead to particle growth. Alternatively, as a result of the warming and cooling process, there is an increase of inter-particle forces of attraction which leads to agglomeration and thus also to particle growth. To prevent processes of this type and to maintain the particle size distribution in a narrow spectrum in spite of heating and cooling, represents an immense challenge for the formulation, which it has not been possible to master previously. Among other things, this can be seen from patent claim 11c of US patent 5,510,118, in which a temperature limitation of 40° C for a particle reduction process is indicated by means of "Microfluidization" for the production of a nanosuspension.

[0023] The pulmonary or nasal administration of a watery micro suspension or nanosuspension by means of a nebulizer requires, however, that the product can be sterilized. Sterile filtration through a 2 µm filter is however not possible when the suspended particles have a diameter that is larger than 200 nm. Consequently, these products must be freed of germs by other conventional processes such as, for example, heat and/or pressure or gamma sterilization. US patent 5,470,583 refers to this problem and describes a process as being inventive in which a nanosuspension is heat sterilized at 121° C for 20 min in the presence of tyloxapol and phospholipids, without apparently leading to an agglomeration or change of the particle size of the diagnostic agent WIN 8883. The synthesis of the nanosuspension took place, however, by means of the wet grinding procedure by using ZrO and additional substances such as, for example, magnesium silicate, glass as grinding tool, the influence of which on the sterilization process was not analyzed and presented. The toxicological harmlessness of inhalation of the substances used in US patent 5,470,583 and the duration of the 24-hour particle reduction process is, however, not evidenced, for which reason its usability for the intended use is not given.

[0024] In the patent of nano systems (WO 00/27363), the synthesis of a nanosuspension for inhalation with a non-watery solvent is described according to a wet-grinding procedure without providing references for the sterilization of such and analyses and/or evidence for such. As has already been presented above, watery preparations such as solutions and suspensions may only be used in sterile form for inhalation by means of nebulizers, because of regulations pertaining to medications and for ethical reasons.

#### Problem of the invention

[0025] To overcome the disadvantages, in processes described in patents and literature, solution methods were

being sought for water insoluble or lipophilic substances for reducing particle size, surrounding or wetting such substances with a technically as much as possible controllable, established process in such a way that one receives a watery submicron suspension (SMS):

- that show a stable physical-chemical aggregate condition after reduction of particle size
- that allow use of toxicologically harmless excipients for inhalation,
- that can be sterilized in an autoclave at 110 – 121° C and 1 – 2 bar overpressure,
- that show, as a result of the subsequent sterilization process a particle size distribution that is influenced only in an insignificant way,
- the resulting particle size distribution pattern of which remains unchanged as much as possible at various storage conditions and storage times compared to a submicron suspension that is not heat-sterilized, and
- that can, similar to solutions, also be nebulized in high concentrations.

[0026] The problem was solved by a procedure for the synthesis of a sterile, liquid preparation for pulmonary application of an active substance with low solubility in water according to Claim 1. According to the invention, watery dispersions of active substance of budesonide at concentrations of .01%, .1% and 1% (W/V) can be transformed into a budesonide submicron suspension (BSS) with a very narrow particle distribution spectrum of 350 – 550 nm, as can be seen in Fig. 1 after suspension with an ultra-turrax and subsequent homogenization with a collision stream milling procedure supported by high pressure after 40 – 50 cycles. It can be seen in Fig. 1, that in the presence of .5% tyloxapol, the particle reduction process is more efficient than in the presence of .5% polysorbate 80. The influence of the various homogenization cycles at a pressure of respectively 1,500 bar is shown in Fig. 2 for three different budesonide concentrations (.01%, .1% and 1%) by using .5% polysorbate 80. It can be seen in the figure that for a budesonide concentration of .1% and 1%, no further particle size reduction can be achieved any more after 40 cycles.

[0027] Surprisingly, it was now found that after autoclaving the two BSS for 15 minutes at 121° C and 1 bar overpressure, only that suspension remains relatively unaffected with respect to the particle size distribution that has been stabilized with .5% polysorbate 80, while the suspension that was stabilized with .5% tyloxapol has up to ten times larger particles after the heat sterilization as can be seen in Fig. 3. The sterilization of the polysorbate 80- containing BSS could also be successfully performed without the addition of mannitol. As a result of this, the excipient quantity can be reduced with respect to suspensions that have already been described, and as a result of the resulting low viscosity, the nebulization capability can be improved.

[0028] Stabilization tests for short periods of time at three conditions over a period of 30 days of the heat sterilized and of the non-sterilized formulation did not result in any changes due to storage conditions with respect to the particle size, as can be seen in Fig. 4. From this it can be concluded that the submicron particles that are obtained in the described high pressure homogenization process are stabilized in such a way that their particulate aggregation condition is maintained only by using .5% polysorbate 80, but not by using .5% tyloxapol.

[0029] Surprisingly, it was found further that the average size of the suspended medication particles of this BSS stabilized with polysorbate 80 is also only insignificantly influenced by shearing forces subject to nebulization. Similar particle size distributions are obtained as in the initial suspension and that independent of whether the aerosol is created by nebulizing with a compressor nozzle nebulizer (PARI LC STAR®) or with an electronic swinging membrane nebulizer with pores of approximately 3 µm (e-Flow™), as can be seen in Fig. 5.

[0030] It was surprisingly found further that the nebulization efficiency can be improved with the BSS according to the invention, as can be seen in Fig. 6. Compared to a Pulmicort® budesonide micro suspension (average particle size approximately 4 µm), higher quantities of active substance are found on an inhalation filter, by far after nebulization. This permits the conclusion that the BSS in accordance with the invention can be nebulized much more efficiently than conventional suspensions.

[0031] Further, it was found that in contrast to the teaching of nano systems (WO 00/27363), in the nebulization of watery formulations with a nozzle nebulizer, an aerosol is created, the aerodynamic depositing behavior and MMAD of which, as well as the inhalable share (= fine particle fraction = PPF) is primarily dependent on the droplet size of the aerosol and less on the particle size. This is shown in Table 1 for the BSS in accordance with the invention compared to the commercial products Pulmicort® (micro suspension) and Sultano® (salbutamol sulfate solution) after nebulization of respectively 2 ml with the PARI LC STAR®. Significant differences result only with respect to the quantity of active substance that was found on the inhalation filter, which is the result, however of the higher concentration of active substance of the BSS.

Table 1

	Sultanol®	Pulmicort®	Budesonide PARI
Share < 6 µm in %	88.2	84.9	84.1
Particle size MMAD in µm	3.7	5.1	4.6
GSD	1.8	2.0	2.1
Droplet size MMD in µm	3.7	3.7	3.8
GSD	1.7	1.7	1.7
Share on inspiration filter in %	31.2	27.6	45.4
Share on expiration filter in %	13.3	10.7	17.5
Residual in nebulizer	49.9	59.7	36.2

[0032] The results further permit the conclusion that this BSS, even at a concentration of up to 20-fold higher compared to Pulmicort®, behaves more like a solution. As a result of this, the following advantages result with respect to a solution, as well as with respect to conventional suspensions:

- water-insoluble or active substances that have low solubility in water can be transformed into watery formulations that can be nebulized faster and with higher efficiency than commercial suspensions.
- The rate of deposit of active substance of the formulations in accordance with the invention on the inspiration filter is significantly higher than for commercial formulations.
- The residual in the nebulizer is significantly smaller than in commercial formulations, which makes a better utilization possible.
- The density of the load and the load homogeneity of the droplets is improved compared to the commercial suspensions.
- The aerodynamic parameters are not influenced as a result of the particle size to the degree that is described in PCT US 99/26799, because the MMAD is not significantly lowered.

The depositing behavior and thus the particle size distribution pattern is primarily determined by the properties of the nebulizer and less by the formulation, as is described in PCT US 99/26799, because the MMAD and the respirable fraction do not correlate directly with the particle size of the BSS particles.

[0033] By using the preparation according to the invention, the quantity of active ingredient on inhalation filters can be increased, which points out that the load density and the load homogeneity of the droplets compared with the commercial suspension is improved. This effect is most likely connected with the surface-modified properties of the excipient that is used and with the synthesis procedure and is not only determined by the particle size alone, per se. In summary, it can be noted that in contrast to the teaching of PCT/US 99/26799 the aerodynamic aerosol parameters are primarily determined by the droplet size that is generated by the nebulizer. A more efficient and faster nebulization and a smaller residual is achieved thereby that a droplet can transport several smaller particles and these – as a result of surface modification with polysorbate 80 – show lower adhesion to walls.

[0034] Examples for the synthesis of BSS and other formulations are indicated in the following:

#### Example 1

[0035] 1 g budesonide is suspended in 100 ml isotonic sodium chloride in which .5% polysorbate 80 has been dissolved by means of an Ultra-Turrax for 1 min at 10,000 revolutions/min. The suspension is pumped round with a micro fluidizer M110EH at a pressure of 1,500 bar up to 50 times. Respectively .5 ml are removed after 10, 20, 30, 40 and 50 homogenization cycles and the particle size is determined using 3 x 100 µl aliquots of the samples with a Malvern MasterSizer 2000 and a Malvern ZetaSizer 3000 HSA. The resulting budesonide submicron suspension (BSS) is subsequently heat sterilized in a closed glass container for 15 min at 121 °C and 1 bar overpressure. After cooling, respectively 2 ml of it are filled up with a sterile pipette into a sterile bank into previously sterilized blow fill seal ampullas and welded. The particle size of respectively three 100 µl aliquots is determined as described above.

## Example 2

[0036] 1 g fluticasone propionate and .025 g salmeterol are suspended in 100 ml water for injection purposes in which .25% polysorbate 80 has been dissolved by means of an Ultra-Turrax for 1 min at 10,000 revolutions/min. The suspension is pumped round with a micro fluidizer M110EH at a pressure of 1,500 bar up to 40 times. Respectively .5 ml are removed after 10, 20, 30, and 40 homogenization cycles and the particle size is determined using 3 x 100 µl aliquots of the samples with a Malvern MasterSizer 2000 and a Malvern ZetaSizer 3000HSA. The resulting submicron suspension (SMS) is subsequently heat sterilized in a closed glass container for 15 min at 121° C and 1 bar overpressure. After cooling, respectively 2 ml of it are filled up with a sterile pipette into a sterile bank into previously sterilized blow fill seal ampullas and welded. The particle size of respectively three 100 µl aliquots is determined as described above.

## Example 3

[0037] .1 g budesonide and .01 g formoterol are suspended in 100 ml water for injection purposes in which .25% polysorbate 80 has been dissolved by means of an Ultra-Turrax for 1 min at 10,000 revolutions/min. The suspension is pumped round with a micro fluidizer M110EH at a pressure of 1,500 bar up to 40 times. Respectively .5 ml are removed after 10, 20, 30, and 40 homogenization cycles and the particle size is determined using 3 x 100 µl aliquots of the samples with a Malvern MasterSizer 2000 and a Malvern ZetaSizer 3000HSA. The resulting budesonide submicron suspension (BSS) is subsequently heat sterilized in a closed glass container for 15 min at 121° C and 1 bar overpressure. After cooling, respectively 2 ml of it are filled up with a sterile pipette into a sterile bank into previously sterilized blow fill seal ampullas and welded. The particle size of respectively three 100 µl aliquots is determined as described above.

## Example 4

[0038] .25 g mometasone fluorate and .05 g thiopropium are suspended in 100 ml of a .8% sodium chloride solution that has been set to a pH of 7.4 with a citrate buffer and contains dissolved, .25% polysorbate 80, by means of an Ultra-Turrax for 1 min at 10,000 revolutions/min. The suspension is pumped round with a micro fluidizer M110EH at a pressure of 1,500 bar up to 30 times. Respectively .5 ml are removed after 10, 20, 30 homogenization cycles and the particle size is determined using 3 x 100 µl aliquots of the samples with a Malvern MasterSizer 2000 and a Malvern ZetaSizer 3000HSA. The resulting submicron suspension (SMS) is subsequently heat sterilized in a closed glass container for 15 min at 121° C and 1 bar overpressure. After cooling, respectively 2 ml of it are filled up with a sterile pipette into a sterile bank into previously sterilized blow fill seal ampullas and welded. The particle size of respectively three 100 µl aliquots is determined as described above.

## Example 5

[0039] 2 g budesonide is suspended in 100 ml isotonic sodium chloride in which .5% polysorbate 80 is dissolved with an Ultra-Turrax for 1 min at 10,000 revolutions/min. The suspension is pumped round with a micro fluidizer M110EH at a pressure of 1,500 bar up to 50 times. Respectively .5 ml are removed after 10, 20, 30, 40 and 50 homogenization cycles and the particle size is determined using 3 x 100 µl aliquots of the samples with a Malvern MasterSizer 2000 and a Malvern ZetaSizer 3000 HSA. The resulting budesonid submicron suspension (BSS) is subsequently heat sterilized in a closed glass container for 15 min at 121° C and 1 bar overpressure. After cooling, respectively 2 ml of it are filled up with a sterile pipette into a sterile bank into previously sterilized blow fill seal ampullas and welded. The particle size of respectively three 100 µl aliquots is determined as described above. Prior to use, the suspension is diluted with .5% sterile Tween® 80 solution to a budesonide content of 10 mg/ml.

## Example 6

[0040] 1 g ciclosporin A is suspended in 100 ml isotonic sodium chloride in which 1 % polysorbate 80 has been dissolved by means of an Ultra-Turrax for 1 min at 10,000 revolutions/min. The suspension is pumped round with a micro fluidizer M110EH at a pressure of 1,500 bar up to 50 times. Respectively .5 ml are removed after 10, 20, 30, 40 and 50 homogenization cycles and the particle size is determined using 3 x 100 µl aliquots of the samples with a Malvern MasterSizer 2000 and a Malvern ZetaSizer 3000 HSA. The resulting submicron suspension (SMS) is subsequently heat sterilized in a closed glass container for 15 min at 121° C and 1 bar overpressure. After cooling, respectively 2 ml of it are filled up with a sterile pipette into a sterile bank into previously sterilized blow fill seal ampullas and welded. The particle size of respectively three 100 µl aliquots is determined as described above.

## Example 7

[0041] 5 g ketoconazol is suspended in 100 ml isotonic sodium chloride in which 1 % polysorbate 80 has been dissolved by means of an Ultra-Turrax for 1 min at 10,000 revolutions/min. The suspension is pumped round with a micro fluidizer M110EH at a pressure of 1,500 bar up to 50 times. Respectively .5 ml are removed after 10, 20, 30, 40 and 50 homogenization cycles and the particle size is determined using 3 x 100 µl aliquots of the samples with a Malvern MasterSizer 2000 and a Malvern ZetaSizer 3000 HSA. The resulting submicron suspension (SMS) is subsequently



heat sterilized in a closed glass container for 15 min at 121° C and 1 bar overpressure. After cooling, respectively 2 ml of it are filled up with a sterile pipette into a sterile bank into previously sterilized blow fill seal ampullas and welded. The particle size of respectively three 100 µl aliquots is determined as described above.

#### Example 8

[0042] 1 g budesonide is suspended in 100 ml isotonic sodium chloride in which 1 % polysorbate 80 has been dissolved by means of an Ultra-Turrax for 1 min at 10,000 revolutions/min. The suspension is pumped round with a micro fluidizer M10EII at a pressure of 1,500 bar up to 50 times. Respectively .5 ml are removed after 10, 20, 30, 40 and 50 homogenization cycles and the particle size is determined using 3 x 100 µl aliquots of the samples with a Malvern MasterSizer 2000 and a Malvern ZetaSizer 3000 HSA. The resulting budesonid submicron suspension (SMS) is subsequently heat sterilized in a closed glass container for 15 min at 121° C and 1 bar overpressure. After cooling, respectively 2 ml of it are filled up with a sterile pipette into a sterile bank into previously sterilized blow fill seal ampullas and welded. The particle size of respectively three 100 µl aliquots is determined as described above. Prior to nebulizing, the suspension is diluted with a sterile sodium chloride solution that contains .025% ipratropium bromide and .1% salbutamol sulfate in a relationship of 1:1.

#### Patent Claims

- Process for the synthesis of a sterile fluid watery preparation for pulmonary application of an active substance that has low solubility in water in the form of an aerosol, characterized by the following steps:
  - Synthesis of a watery suspension, which contains the active substance with low solubility in the form of particles with a median particle size of more than 1 µm and contains a dissolved tenside;
  - Application of a particle size reduction process up to the reduction in size of the suspended particles of active ingredient to a median particle size of less than 1 µm; and
  - Application of a heat sterilization process up to killing the pathogenic germs contained in the suspension by maintaining a median particle diameter of the suspended medication that is smaller than 2 µm.
- Process according to Claim 1, characterized by, that the active ingredient with low solubility is selected from the group of corticosteroids, beta-sympathomimetics anti-cholinergics, immunomodulators, anti-infective agents, cytostatics, comprising budesonide, ciclesonide, fluticasone, mometasone, beclomethasone, flunisolid, formoterol, salmeterol, levalbuterol; tiotropium, oxitropium, ipratropium; ciclosporin, tacrolimus, azathioprine; ciprofloxacin, moxifloxacin, azithromycin, clarithromycin, erythromycin, metronidazol, ketocanazol, itraconazol, clotrimazol, bifonazol, fluconazol, amphotericin B, natamycin, nystatin, aciclovir, fanciclovir, valaciclovir, didanosine, saquinavir, ritonavir, lamivudine, stavudine, zidovudine; carmustine, lomustine, taxol, etoposide, cisplatin, as well as the pharmaceutically acceptable derivatives, non-water-soluble salts, enantiomers, racemates, epimers or diastereomers of one of these active substances.
- Process according to claim 1 or 2, characterized by, that the tenside is polysorbate 80 (Tween® 80).
- Process according to one of the preceding claims, characterized by, that the tenside content of the suspension is approximately .01 to 2.0% and preferably .05 to .5%.
- Process according to one of the preceding claims, characterized by, that the particle size reduction process is a cyclical high pressure homogenization process or a collision stream grinding process.
- Process according to Claim 5, characterized by, that more than 20 homogenization cycles are performed.
- Process according to one of the preceding claims, characterized by, that the particle size reduction process is performed up to attaining a median particle size of less than approximately 850 nm, determined as z-average.
- Process according to one of the preceding claims, characterized by, that the heat sterilization process is performed at a temperature of approximately 100 to 130° C and at increased pressure.
- Process according to Claim 8, characterized by, that the heat sterilization process is performed at a temperature of approximately 110° C or approximately 121° C at increased pressure.
- Liquid preparation for pulmonary application in the form of an aerosol, characterized by, that the preparation contains an active ingredient that has low solubility in water in the form of suspended particles with a median particle size of 500 nm up to 2 µm and is sterile.
- Liquid preparation according to Claim 10, characterized by, that the active substance with low solubility is selected from the group of corticosteroids, beta-sympathomimetics anti-cholinergics, immunomodulators, anti-infective agents, cytostatics, comprising budesonide, ciclesonide, fluticasone, mometasone, beclomethasone, flunisolid, formoterol, salmeterol, levalbuterol; tiotropium, oxitropium, ipratropium, ciclosporin, tacrolimus, azathioprine; ciprofloxacin, moxifloxacin, azithromycin, clarithromycin, erythromycin, metronidazol, ketocanazol, itraconazol, clotrimazol, bifonazol, fluconazol, amphotericin B, natamycin, nystatin, aciclovir, fanciclovir, valaciclovir, didanosine, saquinavir, ritonavir, lamivudine, stavudine, zidovudine; carmustine, lomustine, taxol, etoposide, cisplatin, as well as the pharmaceutically acceptable derivatives, non-water-soluble salts, enantiomers, racemates, epimers or diastereomers of one of these active substances.
- Liquid sterile preparation for pulmonary application in the form of an aerosol, characterized by, that such is synthesized by a process according to one of claims 1 to 9.
- Liquid sterile preparation according to one of claims 10 to 12, characterized by, that it contains more than one active substance and can also be nebulized as a sterile combination product.

14. Liquid sterile preparation according to one of claims 10 to 13, characterized by, that it is largely isotonic, has a physiologically compatible pH value and perhaps contains additional excipients that are toxicologically harmless for inhalation such as, for example, aromatization agents or complexation agents (mannitol, cyclodextrine, etc.).
15. Application of a liquid preparation according to one of claims 10 to 14 for atomizing in an nebulizer according to the ultra sound principle, nozzle principle, electrodynamic nebulizers with a vibrating membrane or nebulizers working with pores of defined size such as, for example, e-Flow™, AeroNeb™, AeroDose™ or AERx™.
16. Application according to Claim 15 for inhalation by humans or other mammals for therapeutic, prophylactic or diagnostic purposes.
17. Application according to Claim 16 for local therapy of the nasal mucosa or the lung.
18. Application according to Claim 16 for systematic therapy.

Concerning this, 3 page(s) of drawings

EMPTY PAGE

Fig. 1

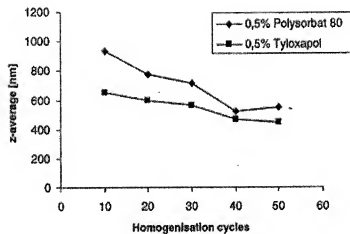
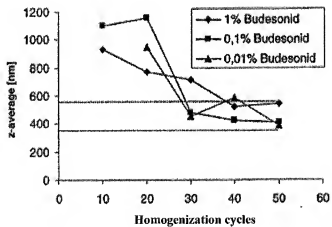
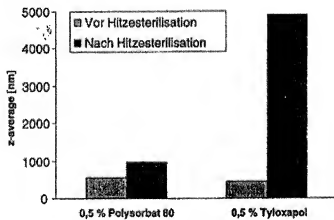


Fig. 2



Translator's note: Commas should be read as periods

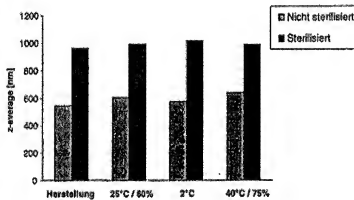
Fig. 3



Legend:

Vor Hitzesterilisation = prior to heat sterilization  
 Nach Hitzesterilisation = subsequent to heat sterilization  
 Please note: commas should be read as periods

Fig. 4



Legend:

Nicht sterilisiert = not sterilized  
 Sterilisiert = sterilized  
 Herstellung = synthesis

Fig. 5

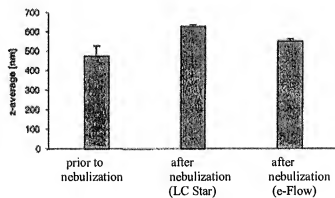
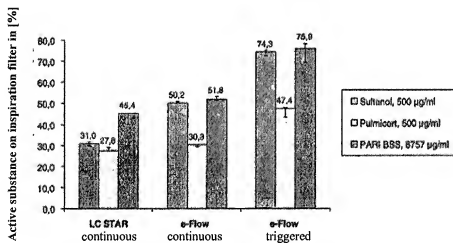


Fig. 6



Note: Please read commas as periods.



⑪ **BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 101 45 361 A 1**

⑨ Int. Cl.<sup>7</sup>:  
**A 61 K 9/12**  
A 61 K 31/568

⑲ Aktenzeichen: 101 45 361.2  
⑳ Anmeldetag: 14. 9. 2001  
㉑ Offenlegungstag: 3. 4. 2003

**DE 101 45 361 A 1**

⑪ Anmelder:  
Pari GmbH, 82319 Starnberg, DE

⑫ Erfinder:  
Keller, Manfred, Dr., 79189 Bad Krozingen, DE;  
Lintz, Frank, Dr., 82319 Starnberg, DE

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

- ⑤④ Verfahren zur Herstellung von flüssigen, sterilen Zubereitungen zur Inhalation
- ⑤⑤ Verfahren zur Herstellung einer stabilen, flüssigen und sterilen wässrigen Zubereitung zur inhalativen Applikation eines in Wasser schwerlöslichen Wirkstoffes in Form eines Aerosols, durch Herstellung einer wässrigen Suspension, Teilchengrößenreduktion mittels geeigneter Teilchenreduktionsverfahren auf die angestrebte Teilchengröße und Anwendung eines Hitzesterilisationsverfahrens. Bei der Sterilisation kann auf die Zugabe von zusätzlichen stabilisierenden Hilfsstoffen verzichtet werden, da die Teilchengröße durch den Sterilisationsprozeß nur unwesentlich verändert wird.

**DE 101 45 361 A 1**

## Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft pharmazeutische Zubereitungen, insbesondere wässrige Zubereitungen zur Inhalation als Aerosol. Sie betrifft ferner Verfahren zur Herstellung solcher Zubereitungen in steriler Form.

## Einleitung

[0002] Aerosole sind Systeme, deren disperse Phase sich im Schwebezustand in einem gasförmigen Medium befindet und beispielhaft als Staubaerosol (fest in Luft) oder Nebel (flüssig in Luft) beschrieben werden können. Die schwebenden Teilchen weisen Durchmesser von 0,001–100 µm auf und entsprechen somit in ihrer Größe z. B. Proteinen bis Nebeltröpfchen. Die wissenschaftliche Inhalationstherapie entstand Anfang des 19. Jahrhunderts, Claude-Bernhard hat bereits 1857 auf die gute Resorptionsfähigkeit der Lunge für Medikamente hingewiesen, und entscheidende Grundlagen der Inhalationstherapie zur Eindringtiefe in die Lunge wurden von Hommel bereits 1910 und von Häubner 1920 publiziert. Findeisen hat 1935 erstmalig das Absetzen kleiner in der Luft suspendierter Teilchen in der menschlichen Lunge bei der Atmung experimentell und mathematisch beschrieben, und seine Tabellen zur regionalen Aerosoldeposition im Bronchialbaum wurden im Wesentlichen später bestätigt. Dautrebande hat 1952 Flüssigaerosole anatomisch und physiologisch charakterisiert und somit wurde bereits in den 50er Jahren die Basis der modernen Inhalationstherapie erarbeitet; einen guten Überblick gibt das in 2000 erschienene Buch von D. Köhler und W. Fleischer: Theorie und Praxis der Inhalationstherapie, Arcis Verlag GmbH, München, ISBN 3-89075-140-7.

[0003] Die Behandlung von Lungenerkrankungen mittels Aerosolen erlaubt eine gezielte Arzneitherapie, da der Wirkstoff mittels Inhalationsgeräten direkt an den Zielort gebracht werden kann. Voraussetzung ist, dass die inhalierten Tröpfchen bzw. Partikel das Zielgewebe erreichen und dort abgelagert werden. Die Einflüsse auf Aerosolherstellung und Deposition werden im wesentlichen von 3 Faktoren beeinflusst, die sich wie folgt untergliedern lassen:

1. den biologisch-physiologischen Faktoren, die gekennzeichnet sind durch:
  - die Art des Atemmanövers, wie Atemfrequenz, -fluss, -geschwindigkeit, und -volumen,
  - der Anatomie des Respirationstraktes insbesondere der Glottisregion
  - dem Alter und Gesundheits- bzw. Erkrankungszustand der Menschen bzw. Patienten
2. dem Tröpfchen bzw. Partikelspektrum, das beeinflusst wird durch:
  - die Art und Konstruktion des Inhalationsgerätes
  - die Zeit zwischen Erzeugung und Inhalation (Abtrocknungseigenschaften)
  - der Modifikation des Tröpfchen- bzw. Partikelspektrums durch den Inhalationsfluss
  - der Stabilität bzw. Integrität der erzeugten Aerosolwolke
3. dem Wirkstoff bzw. der Medikamentenformulierung, deren Eigenschaften beeinflusst werden durch:
  - die Partikelgröße
  - die Darreichungsform (z. B. Lösung, Suspension, Emulsion, Liposomendispersion)
  - die Form und Oberflächeneigenschaften des Wirkstoffes bzw. der Formulierung (glatte Kugeln oder gefaltete poröse Strukturen)
  - die Hygroskopie (beeinflusst Wachstum der Partikel)
  - die Grenzflächeneigenschaften, wie Benetzbarkeit und Spreitbarkeit
  - den Verdunstungs- bzw. Evaporationseigenschaften des Trägermediums

## Aerosole und ihr Depositionsverhalten

[0004] Zusammensetzung und Form der Aerosole sind sehr variantenreich. Für praktische Zwecke ist es sinnvoll oberhalb von Durchmessern größer 0,5 µm, die Beschreibung eines Partikels auf sein Depositionsverhalten zu standardisieren, da dann im wesentlichen nur die gewichtsabhängige Sedimentation und Impaktion als Abscheidungsmechanismus in Betracht kommen. Dafür wird das in Betracht gezogene Partikel (Durchmesser  $d_p$ ) der Dichte  $\rho$  mit einer gleich schnell sedimentierenden Kugel der Dichte von Wasser ( $\rho = 1 \text{ g/cm}^3$ ) verglichen und der Kugeldurchmesser als aerodynamischer Durchmesser ( $d_{ae}$ ) bezeichnet:  $d_{ae} = d_p \rho$ .

[0005] Der aerodynamische Durchmesser ist von der Größe, Dichte, Form und Orientierung des Partikels abhängig. Üblicherweise hat man es in der Praxis mit einer hetero- oder polydispersen Größenverteilung zu tun, d. h. mit einem Partikelgemisch unterschiedlicher Größe. Handelt es sich dabei um Aerosole gleicher Struktur (z. B. aus einem Vernebler), so kann der mediane aerodynamische Massendurchmesser (MMAD) mit einer Zahl beschrieben werden. Dabei sind 50% der Aerosolmasse größer und 50% kleiner als der MMAD. Die Breite der Verteilung wird durch Perzentile angegeben, z. B. 10% und 90% Perzentil. Diese Zahlen geben an, bis zu welcher Partikelgröße nur weniger als 10% bzw. ab welcher Partikelgröße nur noch 10% der Masse vorliegen. Symmetrische Verteilungen, die annähernd normal verteilt sind, können durch die geometrische Standardabweichung (GSD = Geometric Standard Deviation) charakterisiert werden. Die GSD ist dimensionslos und größer als 1 und ein Maß für die symmetrische Partikelverteilung einer Aerosolwolke.

[0006] Wenn bei einem Aerosol von Größenverteilungen gesprochen wird, so muss unbedingt angegeben werden, ob es sich um die Zahl der Partikel, das Volumen oder die Masse handelt. Da die Masse von der dritten Potenz des Durchmessers abhängt, lässt sich errechnen, dass ein Partikel von 10 µm der Masse von 1000 Partikel von 1 µm entspricht. Für die biologische Wirkung von Medikamentenaerosolen ist überwiegend die aerodynamische Massenverteilung des Aerosolspektrums wesentlich, da ein deponiertes Aerosolpartikel sofort in der wässrigen Phase des Bronchialschleims (Mucus und periziliäre Flüssigkeit bzw. epithelium lining fluid) gelöst wird und damit die gesamte Substanz zur Verfügung steht. Dies gilt auch für wasserlösliche Feststoffpartikel aus Pulververneblern. Selbst schlecht wasserlösliche Substan-



zen, wie z. B. Beclomethason werden wegen der geringen Partikelgröße innerhalb von wenigen Minuten aufgelöst. Anders stellt sich die Situation für nichtlösliche Partikel dar oder solche, deren Löslichkeit und Freisetzung durch pharmazeutisch technologische Massnahmen (z. B. Liposomen) modifiziert wurde.

[0007] Seit kurzem weiß man, dass bei unlöslichen Partikeln, wie z. B. Kohlenstaub, die als ultrafeine Aerosole (Durchmesser unter  $0.1 \mu\text{m}$ ) in die Lunge gelangen, der Grad der Toxizität linear mit der Gesamtoberfläche der Partikel zunimmt, da sie zu einer Entzündung in der Bronchialwand und im Interstitium führen. Bei größeren unlöslichen Partikeln spielt die Form eine Rolle, wenn sie sich stark von einer Kugel entfernt. Als Beispiel hierfür steht die Toxikologie der Asbestfaser, die als ganze nicht mehr von Makrophagen phagozytiert werden kann.

[0008] Aerosole sind je nach Zusammensetzung von kurzer oder langer Lebensdauer und ihre Partikelgröße ist Änderungen unterworfen, die von den chemisch physikalischen Eigenschaften der Formulierungsbestandteile beeinflusst werden. Kleine wässrige Partikel verdampfen je nach Luftfeuchtigkeit rasch zu einem Feststoffkern, so dass die Konzentration der gelösten Substanz bei völliger Verdampfung 100% beträgt. Der resultierende Durchmesser ( $d_2$ ) ausgehend vom ursprünglichen Durchmesser ( $d_1$ ) entspricht der dritten Wurzel aus dem Konzentrationsverhältnis vor ( $c_1$ ) und nach ( $c_2$ ) Schrumpfung (Dichte von  $1 \text{ g/cm}^3$  für die gelöste Substanz vorausgesetzt) gemäß der Formel:  $d_2 = d_1 \sqrt[3]{c_1/(c_2)}$ . So führt z. B. die Trocknung von Brandungs-aerosolen durch den Wind bei einem Meerwassertröpfchen ( $c_1 = 3,6\%$ ) von  $20 \mu\text{m}$  zu einem Salzpartikel mit einem Durchmesser von ca.  $6,7 \mu\text{m}$ , womit es dann lungengängig geworden ist. Dieser Effekt wird z. B. in Flüssigverneblern ausgenutzt, um durch Abtrocknungseffekte (z. B. Erwärmung mittels PARI Therm) oder Zumischung trockener Luft die Partikelgröße zu verkleinern.

[0009] Umgekehrt können Partikel in feuchter Umgebung wachsen, und dieses Wachstum ist besonders abhängig von der Hygroskopie des Wirk- und/oder Hilfsstoffs. Beispielsweise benötigt ein trockenes Natriumchlorid Partikel von  $0,5 \mu\text{m}$  etwa 1 Sekunde bis zum vollständigen Wachstum, bei einem  $5 \mu\text{m}$  Partikel dauert dies etwa 10 Sekunden, was ein Beleg dafür ist, dass die Geschwindigkeit in Bezug auf das Partikelwachstum ebenfalls größenabhängig ist. Feststoffpartikel aus Pulververneblern und Dosieraerosolen können bis zum 4–5fachen ihrer ursprünglichen Größe anwachsen, da im Bronchialbaum eine Luftfeuchtigkeit von 95–100% vorherrscht.

#### Impaktion

[0010] Aerosolpartikel bzw. -tröpfchen folgen den Stromlinien ihres Trägergases, wenn sie nicht zu groß sind. Etwa ab  $2\text{--}3 \mu\text{m}$  wird die Massenträgheit des Aerosolpartikels relevant. Es hat dann das Bestreben, bei Richtungsänderung des Gases weiter geradeaus zu fliegen. Damit erhöht sich die Depositionswahrscheinlichkeit durch Impaktion. Die Depositionswahrscheinlichkeit (DE) ist proportional dem Quadrat des Durchmessers ( $d$ ) und dem Fluss ( $V$ ):  $DE \approx d^2 V$ .

[0011] Aus dieser Korrelation erklärt sich, weshalb bei Dosieraerosolen und vielen Pulverinhalatoren, die eine hohe Austrittsgeschwindigkeit der Aerosolwolke aufweisen, trotz kleiner Partikeldurchmesser in-vivo ein hoher Prozentsatz (70–90%) oropharyngeal abgeschieden wird.

#### Sedimentation

[0012] Die Bewegung der Aerosolpartikel wird auch durch die Schwerkraft bestimmt und ist insbesondere in einem Partikelgrößenbereich von  $0,5\text{--}4 \mu\text{m}$  der relevante Depositionsmechanismus. Die Sinkgeschwindigkeit ( $v_s$ ) hängt für praktische relevante Bereiche ab vom Quadrat des Partikeldurchmessers ( $d$ ), der Gravitationskonstante ( $g$ ), der Partikeldichte ( $p$ ) und der Viskosität des Gases ( $\eta$ ). Wenn man die für die Partikelbereiche unter  $1 \mu\text{m}$  erforderliche Gleitkorrektur wegen der nicht mehr vorhandene Kontinuität des Gases und den Auftrieb vernachlässigt, ergibt sich für die Sinkgeschwindigkeit in Luft folgende Beziehung:  $v_s = d^2 g / 18\eta$ . Die Formel soll durch folgendes Beispiel erläutert werden: ein wässriges Partikel mit einem Durchmesser von  $6 \mu\text{m}$  fällt infolge der Schwerkraft bei normaler Atmung im Bronchialsystem etwa  $0,44 \text{ mm}$ , wenn seine Verweilzeit in den zuführenden Atemwegen (anatomischer Totraum) etwa  $0,4$  Sekunden beträgt. Dieses Partikel könnte theoretisch die 16. Bronchialgeneration erreichen, wird im Mittel aber bei der 12. Bronchialgeneration bzw. aufgrund von Impaktionseffekten noch zentraler deponieren.

#### Regionales Depositionsverhalten unter Berücksichtigung der verschiedenen Einflussgrößen

[0013] Die Frage, wo Aerosolpartikel im Bronchialbaum deponieren, ist seit Jahren Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Diese werden ergänzt durch immer besser werdende Berechnungsmodelle der Lungendeposition. Das regionale Depositionsmuster bei Mundatmung weist durch das Atemmanöver und die unterschiedliche Anatomie des Bronchialbaums eine hohe Variabilität auf. Der häufig in der Literatur genannte lungengängige Größenbereich von  $0,5\text{--}6 \mu\text{m}$  berücksichtigt weder die überlappenden Depositionsbereiche noch die quantitativen bzw. prozentualen Depositionsraten. [0014] Bei Mundatmung werden etwa 40–60% der Partikel im Bereich von  $2,5\text{--}4,5 \mu\text{m}$  bevorzugt im Alveolarbereich deponiert. Eine bronchiale Deposition in der Größenordnung von etwa 5–28% weisen Partikel von  $2$  bis  $8 \mu\text{m}$  auf, parallel dazu nimmt die oropharyngeale Deposition zu. Die Abscheidung im Oropharynx beträgt für Partikel von  $6 \mu\text{m}$  bereits 25–45% und steigt auf 60–80% für Partikel mit  $10 \mu\text{m}$  Durchmesser. Hieraus leitet sich ab, dass für eine optimale qualitative und quantitative alveolare Deposition Partikelgrößen von  $1,5\text{--}3 \mu\text{m}$  günstig sind, wenn die oropharyngeale und bronchiale Deposition möglichst niedrig sein sollen. Die bronchiale Deposition mit etwa 18–28% für Partikel im Größenbereich von  $6\text{--}9 \mu\text{m}$  ist relativ gering und geht immer mit einer entsprechenden höheren oropharyngealen Deposition einher. Diese ist eigentlich von Nachteil, da hier der Targetbereich für die lokale Inhalationstherapie mit Beta-Agonisten und Anticholinergika liegt.

[0015] Die Deposition der Aerosolpartikel im Respirationstrakt wird im wesentlichen von folgenden vier Parametern bestimmt: Der Partikelgröße, der Partikelgeschwindigkeit, der Geometrie der Atemwege und der Inhalationstechnik bzw. dem Atemmanöver. Gemäß dem Stokes'schen Gesetz kann abgeleitet werden, dass Strömungsgeschwindigkeit und Dichte der Aerosolpartikel von Bedeutung sind, weshalb als Messgröße für das Depositionsverhalten im Respirationss-

trakt der aerodynamische und nicht der geometrische Partikeldurchmesser herangezogen wird. Aus verschiedenen Untersuchungen ist bekannt, dass für die pulmonale Therapie nur Tröpfchen- oder Partikelgrößen mit einem aerodynamischen Durchmesser von etwa 0,6–6 µm einsetzbar sind. Partikel mit einem aerodynamischen Durchmesser etwas größer 6 µm impaktieren im oberen Respirationstrakt, solche kleiner 0,6 µm werden nach der Inhalation wieder ausgetatmet.

5 Dies bedeutet, dass z. B. Pulver mit sehr geringer Dichte und einem aerodynamischen Durchmesser von ca. 3 µm einen geometrischen Durchmesser von z. B. größer 10 µm aufweisen können. Hingegen ist bei wässrigen Systemen mit einer Dichte von etwa 1 mg/cm<sup>3</sup> der geometrische und aerodynamische Durchmesser annähernd gleich.

## Stand der Technik

10 **[0016]** Zur Applikation von Wirkstoffen werden heute überwiegend treibgasgetriebene Dosieraerosole, Pulverinhalatoren und Flüssig-Vernebler eingesetzt. Letztere überführen Flüssigkeiten mittels Düsen oder Ultraschall in Aerosole mit unterschiedlichem Tröpfchendurchmesser. Generell eignen sich Tröpfchen oder Partikel zwischen 3 und 6 µm mehr für eine topische oder lokale Therapie, z. B. zur Behandlung von Asthma, während Partikel kleiner 3 µm eher systemisch absorbiert werden, d. h. der Wirkstoff gelangt im peripheren Lungenbereich über eine überwiegend alveoläre Absorption in den Blutkreislauf und von dort an die Zielorte im Körper. Die Vor- und Nachteile der verschiedenen Inhalatoren und die Möglichkeiten, die systembedingten Nachteile zu kompensieren, wurden von M. Keller in [Development and Trends in Pulmonary Drug Delivery, *Chimica Oggi*, Chemistry today, No. 11/12, 1998] diskutiert. Von besonderer Bedeutung für eine Verbesserung der Inhalationseffizienz ist die Abstimmung und Optimierung von Inhalationsgerät und Arzneistoffformulierung. Dies setzt voraus, dass man die Depositionsmechanismen und die Stärken bzw. Schwächen der verschiedenen Systeme kennt und dann eine entsprechende Optimierung vornimmt.

20 **[0017]** Die Akzeptanz von Verneblern ist im Vergleich zu Dosieraerosolen und Pulverinhalatoren bei einem großen Teil der Anwender deshalb geringer, weil die Behandlungszeit im Durchschnitt 5–10 Minuten oder länger beträgt. Von Nachteil ist desweiteren, dass z. B. bei Düsenverneblern i. d. R. ein Teil des eingesetzten Medikamentes systembedingt nicht vernebelt werden kann. Untersuchungen zeigen jedoch, dass die Behandlungsdauer von 9,1 min auf 1,3 min verkürzt, und das Füllvolumen im Vernebler von 3,5 ml auf 1 ml reduziert werden kann, wenn man z. B. eine unverdünnte Salbutamol-Lösung verwendet. [N. Luangkhot et al., *Aerosole in der Inhalationstherapie IV*, 1999, Seiten 98–103]. Dieses Beispiel zeigt, dass höher konzentrierte Lösungen vorteilhaft eingesetzt werden können, ohne dass sich die Aerosoleigenschaften in-vitro verändern. Dies lässt sich im Laborversuch mit einem Atemzugsimulator aus dem Depositionsverhalten des Wirkstoffs auf Inhalations- und Exhalationsfiltern nachweisen [N. Luangkhot et al.; Characterisation of salbutamol solution compared to budesonide suspensions consisting of submicron and micron sized particles in the PARI LC STAR and a new PARI Electronic Nebuliser (e-Flow). *Drug delivery to the Lungs XI*, 11 & 12. 12. 2000, p. 14–17]. Sofern der Arzneistoff eine hinreichende Löslichkeit und Stabilität in Wasser oder Kochsalzlösung besitzt und die chemisch physikalischen Charakteristika sich nicht verändern, kann die Therapie mittels Vernebler vereinfacht und damit auch verbessert werden.

35 **[0018]** Schwieriger gestaltet sich die Vernebelung von wasserunlöslichen Substanzen, wie z. B. Kortikosteroiden oder Substanzen, die in wässriger Lösung instabil sind. Diese werden deshalb bevorzugt als Suspensionen formuliert, d. h. der mikronisierte Wirkstoff liegt fein dispergiert in Wasser vor. Je kleiner nun die Partikelgröße des Wirkstoffes und je geringer der Dichteunterschied von Wirkstoff und Dispergiemedium, desto länger bleibt der Wirkstoff in Schwebe, d. h. desto langsamer erfolgt in der Regel eine Sedimentation. Zwecks besserer Benetzung der lipophilen Wirkstoffoberfläche mit Wasser wird meist ein amphiphiles Tensid zugesetzt, das jedoch inhalationstoxikologisch unbedenklich sein muss, um unerwünschte Nebenwirkungen zu vermeiden. Als Beispiel soll Pulmicort® herangezogen werden, das in zwei Dosierstärken von 0,5 mg und 1 mg Budesonid pro 2 ml im Handel ist. Budesonid liegt suspendiert in Kochsalzlösung vor, die mit Citronensäure und Natriumcitrat gepuffert ist und als oberflächenaktives Netzmittel Polysorbat 80 (= Tween® 80) enthält. Von Nachteil ist, dass sich die Aerosolcharakteristik während der Vernebelung verändern kann. Dies lässt sich z. B. aus der Erhöhung der Budesonid Konzentration in der nicht vernebelten residualen Suspension ableiten. Dieser Effekt lässt sich u. a. damit erklären, dass größere Partikel durch Aerosoltröpfchen, die einen kleineren Durchmesser aufweisen, nicht transportiert werden können und deshalb als Rückstand im Vernebler verbleiben.

45 **[0019]** Alternativ zu Lösungen und Suspensionen wurde geprüft, ob und in wieweit die Vernebelung von Liposomen, die mit hydrophilen oder lipophilen Substanzen beladen sind, Vorteile bietet. Liposomen sind kugelförmige Vesikel mit in sich abgeschlossenen Membranlamellen, die einen wässrigen Innenraum von einer kontinuierlichen wässrigen Phase abtrennen. Die Membranen bestehen aus mindestens einer Lipiddoppelschicht amphiphiler Lipide, deren hydrophile Molekülteile zur jeweils wässrigen Seite gerichtet sind, und deren lipophile Teile den hydrophoben Innenbereich der Membran bilden. Sie werden hauptsächlich aus Phospholipiden, Cholesterol und Glykolipiden hergestellt. Die Durchmesser variieren zwischen ca. 20 nm und mehreren Mikrometern. Die Membranen haben etwa eine Dicke von 5 nm, abhängig von der Anzahl der Lamellen. Durch die Wahl der Membranlipide, der Größe und der Membranstärke können die Eigenschaften des Liposoms den jeweiligen Anforderungen angepasst werden. Von besonderem Interesse ist das Erzielen eines Depoteffektes und der Einsatz im Bereich des Drug-Targeting. Für die Aerosoltherapie eröffnet dies die Möglichkeit, die Häufigkeit der Inhalationen von Wirkstoffen mit kurzer Halbwertszeit zu reduzieren und damit die Compliance der Patienten zu verbessern. Darüber hinaus ist die Erhöhung der Wirkstoffkonzentration in bestimmten Zielzellen der Lunge denkbar, was eine Reduktion der Dosis des eingesetzten Medikamentes ermöglichen sollte.

60 **[0020]** Die Stabilität der Liposomen insbesondere während der Lagerung und gegenüber der Vernebelung ist eine wichtige Voraussetzung für eine erfolgreiche Inhalationstherapie mit liposomal verpackten Wirkstoffen. Untersuchungen von Waschowitz et al. (*Aerosole in der Inhalationstherapie IV*, 1999, Seiten 83–90) zeigen, dass Ultraschallvernebler die Stabilität von Liposomen stark beeinträchtigen, und auch bei Düsenverneblern abhängig von der Lipidzusammensetzung etwa 20–30% des Wirkstoffes nicht mehr liposomal verpackt sind.

65 **[0021]** Die Herstellung von partikulären Systemen im Nanobereich und deren Verwendung als Träger für Wirkstoffe und Vakzine ist seit mehr als 20 Jahren bekannt. [J. Kreuter: *Nanoparticles and nanocapsules – new dosage forms in the*

nanometer size range; Pharm. Acta Helv. 53 (1978). p. 33-39; J. J. Marty et al.: Nanoparticles – a new colloidal drug delivery system; Pharm Acta Helv. 53 (1978) p. 17-23; J. Kreuter: Possibilities of using nanoparticles as carrier for drug and vaccines; J. Microencapsulation, 5 (1988) p. 101-114. Die Herstellung nanopartikulärer Systeme mittels Hochdruckhomogenisationsverfahren, wie z. B. Microfluidization wurde ebenfalls bereits vor mehr als 10 Jahren publiziert [F. Koosha und R. Müller: Nanoparticle Production by Microfluidization; Archiv der Pharmazie 321 (1988) 680; R. Boemeier, und H. Chen: Indometacin Polymerized Nanosuspension prepared by Microfluidization; J. Contr. Rel. 12, (1990) p. 223-233]. Aus der Literatur ist also bekannt, wie man Submikronsysteme herstellen kann. Eine besondere Ausführungsform zur Herstellung von Nanosuspensionen mittels Hochdruckhomogenisation, die in der zuvor publizierten Literatur bereits nahegelegt ist, findet sich in WO 96/14830. Hier wird die Verwendung verschiedener oberflächenmodifizierender Hilfsstoffklassen zur Herstellung von Nanosuspensionen für die Applikation eines Großteils der bekannten medizinischen Wirkstoffe als erfindungsgemäß beansprucht. Beispielfür wurde für eine Nanosuspension enthaltend 2%-3% des Wirkstoffs RMKP, 0,3% Tween® 80 und 16,7 g Mannitol ad 100 ml eine Sterilisation mittels Gamma-Bestrahlung durchgeführt. Die Partikelgröße erhöhte sich nach der Sterilisation für die Formulierung A von 890 auf 1222 nm und für die Formulierung B von 60 auf 165 nm. Überprüft wurde jedoch nicht, ob und wie weit sich die Stabilität dieser Formulierungen nach Lagerung bei verschiedenen Temperaturbedingungen verändert. Angemerkt sei ebenfalls, dass aufgrund des hohen Mannitolanteils die Formulierung hyperosmolar ist und sich deshalb auch nicht für eine Vernebelung eignet. Die beschriebene gamma-Sterilisation ist zwar als Verfahren anerkannt und zugelassen, setzt aber einen großen materiellen und finanziellen Aufwand voraus. Auch gilt dieses Verfahren für flüssige Zubereitungen nicht als Mittel der Wahl. Einfacher von der Handhabung und den regulatorischen Aspekten ist die Hitze Sterilisation mittels gespannten Wasserdampfes (121°C, 2 bar). Auch ein solches Verfahren ist in WO 96/14830 beschrieben (Beispiel 12). Hiernach kommt es in Abhängigkeit der Tensidkonzentration zu einem erheblichen Partikelwachstum. Die suspendierten Partikel erreichen Durchmesser, die sie zur inhalativen Applikation unbrauchbar machen. Nur bei bestimmten Tensidkonzentrationen kann die Partikelgröße gehalten werden. Allerdings ist dies nur für mannithaltige Formulierungen in WO 96/14830 beschrieben. Mannitol wird bekanntlich als Suspensionsstabilisator eingesetzt [A. H. Kibbe, Handbook of pharmaceutical excipients, Pharmaceutical Press, 2000]. Auch der Einsatz von Mannitol zu Stabilisationszwecken nach dem Prinzip der "preferential exclusion" ist hinlänglich bekannt [T. Rock, Wissensbasierte Entwicklung von Parenteralen Peptidlösungen und Lyophilisaten, Shaker Verlag, 1999]; hierdurch können hydrophobe Wechselwirkungen bzw. Aggregationsvorgänge wirksam unterbunden werden. Da solche Vorgänge in Suspensionen der Auslöser für Partikelwachstum sein können, ist die Kombination Mannit/Tween® 80, wie im Beispiel beschrieben, ein wirksames Mittel, eine Hitze Sterilisation zu ermöglichen. Allerdings ist eine Mannitkonzentration von 16,7% aufgrund der sich ergebenden Hyperosmolarität zu hoch für eine inhalative Applikation der Formulierung, die ermöglichte Verringerung der eingesetzten Tensidmenge in diesem Zusammenhang unbedeutend. Auch die durch den Mannitzusatz erhöhte Viskosität einer solchen Suspension kann deren Einsatzmöglichkeiten stark einschränken. Eine erfolgreiche Hitze Sterilisation ohne Mannitzusatz ist in WO 96/14830 nicht beschrieben.

[0022] Für die Verwendung von wässrigen Suspensionen mit Partikelgrößen von 400-4000 nm, die als Arzneimittel zur Inhalation verwendet werden sollen ist es erforderlich, dass diese physikalisch-chemisch stabil sind und es während der Lagerung zu keinem Partikelwachstum, z. B. infolge "Ostwald Ripening", kommt. Suspensionen und insbesondere solche mit Partikelgrößen kleiner 4 µm sind i. d. R. sehr temperaturempfindlich, da sich die Löslichkeit der Wirkstoffe mit Zunahme der Temperatur erhöht und es zuerst zur An- bzw. Auflösung der ganz kleinen und später auch der größeren Partikel kommt. Beim Abkühlvorgang können diese präzipitieren oder auskristallisieren oder als Impfkristalle zu einem Partikelwachstum führen. Alternativ kommt es, bedingt durch den Erwärmungs- und Abkühlvorgang zu einer Erhöhung der interpartikulären Anziehungskräfte, was zu Agglomerationen und damit auch zum Partikelwachstum führt. Derartige Prozesse zu unterbinden und die Partikelgrößenverteilung trotz Erwärmung und Abkühlung in einem engen Spektrum zu halten, stellt formulierungstechnisch eine immense Herausforderung dar, die bislang nicht bewältigt werden konnte. Dies ist u. a. aus dem Patentsanspruch Nr. 11c des US-Patentes 5,510,118 ersichtlich, aus dem eine Temperaturbegrenzung von 40°C für einen Zerkleinerungsprozess mittels "Microfluidization" zur Herstellung einer Nanosuspension angegeben wird.

[0023] Die pulmonale oder nasale Verabreichung einer wässrigen Mikro- oder Nanosuspension mittels einem Vernebler setzt jedoch voraus, dass das Produkt sterilisiert werden kann. Eine Sterilisation durch einen 0,2 µm Filter ist aber dann nicht möglich, wenn die suspendierten Partikel einen Durchmesser aufweisen der größer als 200 nm ist. Demzufolge müssen diese Produkte durch andere gebräuchliche Verfahren, wie z. B. Hitze- und/oder Druck oder Gammasterilisation keimfrei gemacht werden. Das US-Patent 5,470,583 weist auf eben dieses Problem hin und beschreibt ein Verfahren als erfindungsgemäß, in dem eine Nanosuspension in Anwesenheit von Tyloxapol und Phospholipiden bei 121°C über 20 min hitze Sterilisiert werden kann ohne dass es zu einer Agglomeration bzw. Veränderung der Partikelgröße des Diagnostikums WIN 8883 kommen soll. Die Herstellung der Nanosuspension erfolgte jedoch mittels eines Nassmahlverfahrens unter Verwendung von ZrO<sub>2</sub> und weiteren Substanzen, wie z. B. Magnesiumsilikat, Glas als Mahlhilfsmittel, deren Einfluss auf den Sterilisationsprozess nicht untersucht und dargelegt wurde. Die inhalationstoxikologische Unbedenklichkeit der im US-Patent 5,470,583 verwendeten Substanzen und des über 24 Stunden dauernden Zerkleinerungsverfahrens ist jedoch nicht belegt, weshalb dessen Brauchbarkeit für die vorgesehene Anwendung nicht gegeben ist.

[0024] Im Patent von Nanosystems (WO 00/27363), wird die Herstellung einer Nanosuspension zur Inhalation mit einem nicht wässrigen Solvens gemäß einem Nassmahlverfahren beschrieben, ohne dass Hinweise zur Sterilisation derselben gegeben und Untersuchungen bzw. Nachweise hierzu vorgelegt werden. Wie bereits oben dargelegt wurde, dürfen aber wässrige Zubereitungen, wie Lösungen und Suspensionen aufgrund arzneimittelrechtlicher Vorschriften und ethischen Gründen nur in steriler Form zur Inhalation mittels Verneblern verwendet werden.

ansätzen gesucht, wasserunlösliche bzw. lipophile Substanzen möglichst mit einem technisch gut kontrollierbaren, etablierten Verfahren so zu zerkleinern und zu umhüllen bzw. zu benetzen, dass man wässrige Submikron-Suspensionen (SMS) erhält:

- 5 – die nach der Zerkleinerung einem stabilen physikalisch-chemischen Aggregatzustand aufweisen,
- die Verwendung inhalationstoxikologisch unbedenklicher Hilfsstoffe erlauben,
- in einem Autoklaven bei 110–121°C und 1–2 bar Überdruck sterilisiert werden können,
- durch den nachfolgenden Sterilisationsprozess eine Partikelgrößenverteilung aufweisen, die nur unwesentlich beeinflusst wird,
- 10 – deren resultierendes Partikelgrößenverteilungsmuster bei verschiedenen Lagerungsbedingungen und -zeiten im Vergleich zu einer nicht hitzesterilisierten Submikron Suspensionen möglichst unverändert bleibt, und
- die sich ähnlich wie Lösungen auch in hohen Konzentrationen vernebeln lassen.

[0026] Gelöst wurde die Aufgabe durch ein Verfahren zur Herstellung einer sterilen flüssigen Zubereitung zur pulmonalen Applikation eines in Wasser schwerlöslichen Wirkstoffs nach Anspruch 1. Gemäß der Erfindung lassen sich wässrige Wirkstoffdispersionen von Budesonid in Konzentrationen von 0.01%, 0.1% und 1% (G/V) nach Suspenderien mit einem Ultra-Turrax und anschließendem Homogenisieren durch ein Hochdruck unterstütztes Kollisionsstrahl-Mahlverfahren nach 40–50 Zyklen in eine Budesonid Submikron-Suspensionen (BSS) mit einem sehr engen Partikelverteilungsspektrum von 350–550 nm überführen, wie aus Abb. 1 entnommen werden kann. Aus Abb. 1 geht hervor, dass in Anwesenheit von 0.5% Tyloxapol der Partikelzerkleinerungsprozess effizienter ist als in Anwesenheit von 0.5% Polysorbat 80. Der Einfluss der verschiedenen Homogenisationszyklen bei einem Druck von je 1500 bar ist in Abb. 2 für drei verschiedene Budesonid Konzentrationen (0.01%, 0.1% und 1%) unter Verwendung von 0.5% Polysorbat 80 dargestellt. Aus der Abbildung geht hervor, dass für eine Budesonid Konzentration von 0.1% und 1% bereits nach 40 Zyklen keine weitere Partikelzerkleinerung mehr erreicht werden kann.

25 [0027] Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass nach Autoklavieren der beiden BSS für 15 min bei 121°C und 1 bar Überdruck, nur diejenige Suspension hinsichtlich der Partikelgrößenverteilung relativ unbeeinflusst bleibt, die mit 0.5% Polysorbat 80 stabilisiert wurde, während diejenige, die mit 0.5% Tyloxapol stabilisiert wurde, nach der Hitzeesterilisation bis zu 10fach größere Partikel aufweist, wie aus Abb. 3 ersichtlich ist. Die Sterilisation der Polysorbat 80 haltigen BSS konnte auch ohne Zusatz von Mannitol erfolgreich durchgeführt werden. Hierdurch können gegenüber bereits beschriebenen Suspensionen die Hilfstoffmenge reduziert, und durch die niedrige resultierende Viskosität die Vernebelbarkeit verbessert werden.

[0028] Kurzzeitteststabilitätsprüfungen bei 3 Bedingungen über 30 Tage der hitzesterilisierten und nicht sterilisierten Formulierung ergaben keine lagerungsabhängigen Veränderungen in Bezug auf die Partikelgröße, wie aus Abb. 4 ersichtlich ist. Hieraus kann gefolgert werden, dass die mit dem beschriebenen Hochdruckhomogenisationsverfahren erhaltenen Submikron Partikel nur unter Verwendung von 0.5% Polysorbat 80, aber nicht mit 0.5% Tyloxapol so stabilisiert werden, dass deren partikulärer Aggregationszustand erhalten bleibt.

35 [0029] Überraschenderweise wurde weiter gefunden, dass die mittlere Größe der suspendierten Arzneistoffpartikel dieser mit Polysorbat 80 stabilisierten BSS auch durch vernebelungsbedingte Scherkräfte nur unwesentlich beeinflusst wird. Es werden ähnliche Partikelgrößenverteilungen erhalten wie mit der Ausgangssuspension und zwar unabhängig davon, ob das Aerosol durch Vernebelung mit einem Kompressor-Düsenvernebler (PARI LC STAR®) oder einem elektronischen Schwingmembran Vernebler mit Poren von ca. 3 µm (e-Flow™) erzeugt wird, wie Abb. 5 entnommen werden kann.

[0030] Überraschenderweise wurde desweiteren gefunden, dass die Vernebelungseffizienz mit den erfindungsgemäßen BSS verbessert werden kann, wie aus Abb. 6 ersichtlich ist. Man findet im Vergleich zu einer Pulmicort® Budesonid Mikrosuspension (mittlere Partikelgröße ca. 4 µm) nach der Vernebelung weitaus höhere Wirkstoffmengen auf einem Inhalationsfilter. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass sich die erfindungsgemäße BSS weitaus effizienter vernebeln lässt als herkömmliche Mikro-Suspensionen.

45 [0031] Desweiteren wurde gefunden, dass im Gegensatz zur Lehre von Nanosystems (WO 00/27363), bei der Vernebelung wässriger Formulierungen mit einem Düsenvernebler ein Aerosol erzeugt wird, dessen aerodynamisches Depositionsverhalten und MMAD sowie inhalierbarer Anteil (= fine particle fraction = FPF), primär von der Tröpfchengröße des Aerosols und weniger von der Partikelgröße abhängig ist. Dies ist in Tabelle 1 für die erfindungsgemäße BSS im Vergleich zu dem Handelsprodukt Pulmicort® (Mikro-Suspension) und Sultanol® (Salbutamol-sulfat-Lösung) nach Vernebelung von je 2 ml mit den PARI LC STAR® dargestellt. Deutliche Unterschiede ergeben sich nur hinsichtlich der Wirkstoffmenge, die auf dem Inhalationsfilter gefunden wurde, was aber auf die höhere Wirkstoffkonzentration der BSS zurückzuführen ist.

Tabelle 1

	Sultanol®	Pulmicort®	Budesonid PARi
Anteil < 6 µm in %	88.2	84.9	84.1
Partikelgröße MMAD in µm	3.7	5.1	4.6
GSD	1.8	2.0	2.1
Tröpfchengröße MMD in µm	3.7	3.7	3.8
GSD	1.7	1.7	1.7
Anteil auf Inspirationsfilter in %	31.2	27.6	45.4
Anteil auf Expirationsfilter in %	13.3	10.7	17.5
Rückstand im Vernebler	49.9	59.7	36.2

[0032] Die Ergebnisse lassen ferner den Schluss zu, dass sich diese BSS auch in einer bis zu 20fach höheren Konzentration im Vergleich zu Pulmicort® eher wie eine Lösung verhalten. Hieraus ergeben sich sowohl gegenüber einer Lösung als auch gegenüber herkömmlichen Suspensionen folgende Vorteile:

- Wasserunlösliche oder schlecht wasserlösliche Wirkstoffe lassen sich in wässrige Formulierungen überführen, die schneller und mit höherer Effizienz als handelsübliche Suspensionen vernebelt werden können.
- Die Wirkstoffdepositionsraten der erfindungsgemäßen Formulierungen auf dem Inspirationsfilter sind deutlich höher als bei handelsüblichen Formulierungen.
- Der Rückstand im Vernebler ist deutlich geringer als bei handelsüblichen Formulierungen, was eine bessere Verwertbarkeit ermöglicht.
- Die Beladungsdichte und -homogenität der Tröpfchen wird im Vergleich zu einer handelsüblichen Suspension verbessert.
- Die aerodynamischen Parameter werden durch die Teilchengröße nicht in dem Umfang beeinflusst, wie dies in der PCT US 99/26799 beschrieben ist, denn der MMAD wird nicht wesentlich erniedrigt.
- Das Depositionsverhalten und damit Partikelgrößenverteilungsmuster wird überwiegend durch die Eigenschaften des Verneblers und weniger durch die Formulierung bestimmt, wie dies in der PCT US 99/26799 beschrieben ist, denn der MMAD und die respirable Fraktion korrelieren nicht direkt mit der Teilchengröße der BSS-Partikel.

[0033] Mit der erfindungsgemäßen Zubereitung lässt sich die Wirkstoffmenge auf Inhalationsfiltern erhöhen, was darauf hinweist, dass die Beladungsdichte und -homogenität der Tröpfchen im Vergleich zu einer handelsüblichen Suspension verbessert wird. Dieser Effekt hängt wahrscheinlich mit den Oberflächen modifizierenden Eigenschaften des verwendeten Hilfsstoffes und dem Herstellverfahren zusammen und ist per se nicht allein durch die Teilchengröße bestimmt. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass im Gegensatz zur Lehre von PCT/US 99/26799 die aerodynamischen Aerosolparameter überwiegend durch die vom Vernebler erzeugte Tröpfchengröße bestimmt wird. Eine effizientere und schnellere Vernebelung und ein geringerer Rückstand im Vernebler wird dadurch erreicht, dass ein Tröpfchen mehrere kleinere Partikel transportieren kann und diese durch die Oberflächenmodifikation mit Polysorbat 80 eine geringere Adhäsion an Wandungen aufweisen.

[0034] Beispiele zur Herstellung von BSS und anderer Formulierungen sind nachfolgend aufgeführt.

#### Beispiel 1

[0035] 1 g Budesonid werden in 100 ml isotonischer Kochsalzlösung in der 0.5% Polysorbat 80 gelöst sind mittels eines Ultra-Turrax 1 min bei 10.000 Umdrehungen/min suspendiert. Die Suspension wird in einen Microfluidizer M110EH bei einem Druck von 1500 bar bis zu 50 × rundgepumpt. Jeweils 0,5 ml werden nach 10, 20, 30, 40 und 50 Homogenisationszyklen entnommen und die Partikelgröße an hand von 3 × 100 µl Aliquoten der Proben mit einem Malvern MasterSizer 2000 und einem Malvern ZetaSizer 3000HSa bestimmt. Die resultierende Budesonid Sublimkon Suspension (BSS) wird danach in einem geschlossenen Glasgefäß 15 min bei 121°C und 1 bar Überdruck hitzesterilisiert. Nach dem Erkalten werden jeweils 2 ml davon mit einer sterilen Pipette in einer Sterilbank in zuvor sterilisierte blow fill seal Ampullen abgefüllt und verschweißt. Die Partikelgröße von jeweils drei 100 µl Aliquoten wird wie oben beschrieben be-

stimmt.

## Beispiel 2

- 5 **[0036]** 0,1 g Fluticason-propionat und 0,025 g Salmeterol werden in 100 ml Wasser für Injektionszwecke und dem 0,25% Polysorbat 80 gelöst sind mittels eines Ultra-Turrax 1 min bei 10.000 Umdrehungen/min suspendiert. Die Suspension wird in einen Microfluidizer M110EH bei einem Druck von 1500 bar bis zu 40 × rundgepumpt. Jeweils 0,5 ml werden nach 10, 20, 30 und 40 Homogenisationszyklen entnommen und die Partikelgröße an Hand von 3 × 100 µl Ali-
- 10 quots der Proben mit einem Malvern MasterSizer 2000 und einen Malvern ZetaSizer 3000HSa bestimmt. Die resultierende Submikron Suspension (SMS) wird danach in einem verschlossenen Glasgefäß 15 min bei 121°C und 1 bar Überdruck hitzesterilisiert. Nach dem Erkalten werden jeweils 2 ml davon mit einer sterilen Pipette in einer Sterilbank in zuvor sterilisierte blow fill seal Ampullen abgefüllt und verschweißt. Die Partikelgröße von jeweils drei 100 µl Aliquoten wird wie oben beschrieben bestimmt.

15

## Beispiel 3

- [0037]** 0,1 g Budesonid und 0,01 g Formoterol werden in 100 ml Wasser für Injektionszwecke in dem 0,25% Polysorbat 80 gelöst sind mittels eines Ultra-Turrax 1 min bei 10.000 Umdrehungen/min suspendiert. Die Suspension wird in einen Microfluidizer M110EH bei einem Druck von 1500 bar bis zu 40 × rundgepumpt. Jeweils 0,5 ml werden nach 10, 20, 30 und 40 Homogenisationszyklen entnommen und die Partikelgröße an Hand von 3 × 100 µl Aliquoten der Proben mit einem Malvern MasterSizer 2000 und einen Malvern ZetaSizer 3000HSa bestimmt. Die resultierende Budesonid Submikron Suspension (BSS) wird danach in einem Glasgefäß bei 121°C und 1 bar Überdruck 15 min hitzesterilisiert. Nach dem Erkalten werden jeweils 2 ml davon mit einer sterilen Pipette in einer Sterilbank in zuvor sterilisierte blow fill seal Ampullen abgefüllt und verschweißt. Die Partikelgröße von jeweils drei 100 µl Aliquoten wird wie oben beschrieben bestimmt.
- 25

25

## Beispiel 4

- [0038]** 0,25 g Mometason-furoat und 0,05 g Thiotropium werden in 100 ml 0,8%iger Kochsalzlösung, die mit einem Citratpuffer auf pH 7,4 eingestellt ist und 0,25% Polysorbat 80 gelöst enthält mittels eines Ultra-Turrax 1 min bei 10.000 Umdrehungen/min suspendiert. Die Suspension wird in einen Microfluidizer M110EH bei einem Druck von 1500 bar bis zu 30 × rundgepumpt. Jeweils 0,5 ml werden nach 10, 20 und 30 Homogenisationszyklen entnommen und die Partikelgröße an Hand von 3 × 100 µl Aliquoten der Proben mit einem Malvern MasterSizer 2000 und einen Malvern ZetaSizer 3000HSa bestimmt. Die resultierende Submikron Suspension (SMS) wird danach in einem verschlossenen Glasgefäß 15 min bei 121°C und 1 bar Überdruck 15 min hitzesterilisiert. Nach dem Erkalten werden jeweils 2 ml davon mit einer sterilen Pipette in einer Sterilbank in zuvor sterilisierte blow fill seal Ampullen abgefüllt und verschweißt. Die Partikelgröße von jeweils drei 100 µl Aliquoten wird wie oben beschrieben bestimmt.
- 30
- 35

30

35

## Beispiel 5

- [0039]** 2 g Budesonid werden in 100 ml isotonischer Kochsalzlösung in der 0,5% Polysorbat 80 gelöst sind mittels eines Ultra-Turrax 1 min bei 10.000 Umdrehungen/min suspendiert. Die Suspension wird in einen Microfluidizer M110EH bei einem Druck von 1500 bar bis zu 50 × rundgepumpt. Jeweils 0,5 ml werden nach 10, 20, 30, 40 und 50 Homogenisationszyklen entnommen und die Partikelgröße an Hand von 3 × 100 µl Aliquoten der Proben mit einem Malvern MasterSizer 2000 und einen Malvern ZetaSizer 3000HSa bestimmt. Die resultierende Budesonid Submikron Suspension (BSS) wird danach in einem verschlossenen Glasgefäß bei 121°C und 1 bar Überdruck 15 min hitzesterilisiert. Nach dem Erkalten werden jeweils 2 ml davon mit einer sterilen Pipette in einer Sterilbank in zuvor sterilisierte blow fill seal Ampullen abgefüllt und verschweißt. Die Partikelgröße von jeweils drei 100 µl Aliquoten wird wie oben beschrieben bestimmt. Vor der Anwendung wird die Suspension mittels 0,5%iger steriler Tween® 80 Lösung auf einen Budesonidgehalt von 10 mg/ml verdünnt.
- 40
- 45
- 50

40

45

50

## Beispiel 6

- [0040]** 1 g Ciclosporin A werden in 100 ml isotonischer Kochsalzlösung in der 1% Polysorbat 80 gelöst sind mittels eines Ultra-Turrax 1 min bei 10.000 Umdrehungen/min suspendiert. Die Suspension wird in einen Microfluidizer M110EH bei einem Druck von 1500 bar bis zu 50 × rundgepumpt. Jeweils 0,5 ml werden nach 10, 20, 30, 40 und 50 Homogenisationszyklen entnommen und die Partikelgröße an Hand von 3 × 100 µl Aliquoten der Proben mit einem Malvern MasterSizer 2000 und einen Malvern ZetaSizer 3000HSa bestimmt. Die resultierende Submikron Suspension (SMS) wird danach in einem Glasgefäß bei 121°C und 1 bar Überdruck 15 min hitzesterilisiert. Nach dem Erkalten werden jeweils 2 ml davon mit einer sterilen Pipette in einer Sterilbank in zuvor sterilisierte blow fill seal Ampullen abgefüllt und verschweißt. Die Partikelgröße von jeweils drei 100 µl Aliquoten wird wie oben beschrieben bestimmt.
- 55
- 60

55

60

## Beispiel 7

- [0041]** 5 g Ketoconazol werden in 100 ml isotonischer Kochsalzlösung in der 1% Polysorbat 80 gelöst sind mittels eines Ultra-Turrax 1 min bei 10.000 Umdrehungen/min suspendiert. Die Suspension wird in einen Microfluidizer M110EH bei einem Druck von 1500 bar bis zu 50 × rundgepumpt. Jeweils 0,5 ml werden nach 10, 20, 30, 40 und 50 Homogenisationszyklen entnommen und die Partikelgröße an Hand von 3 × 100 µl Aliquoten der Proben mit einem Malvern
- 65

65

MasterSizer 2000 und einen Malvern ZetaSizer 3000HSa bestimmt. Die resultierende Submikron Suspension (SMS) wird danach in einem Glasgefäß 15 min bei 121°C und 1 bar Überdruck hitzesterilisiert. Nach dem Erkalten werden jeweils 2 ml davon mit einer sterilen Pipette in einer Sterilbank in zuvor sterilisierte blow fill seal Ampullen abgefüllt und verschweißt. Die Partikelgröße von jeweils drei 100 µl Aliquoten wird wie oben beschrieben bestimmt.

## Beispiel 8

[0042] 1 g Budesonid wird in 100 ml isotonischer Kochsalzlösung in der 1% Polysorbat 80 gelöst sind mittels eines Ultra-Turrax 1 min bei 10.000 Umdrehungen/min suspendiert. Die Suspension wird in einen Microfluidizer M110B31 bei einem Druck von 1500 bar bis zu 50 × rundgepumpt. Jeweils 0,5 ml werden nach 10, 20, 30, 40 und 50 Homogenisationszyklen entnommen und die Partikelgröße an hand von 3 × 100 µl Aliquots der Proben mit einem Malvern MasterSizer 2000 und einen Malvern ZetaSizer 3000HSa bestimmt. Die resultierende Submikron Suspension (SMS) wird danach in einem Glasgefäß 15 min bei 121°C und 1 bar Überdruck hitzesterilisiert. Nach dem Erkalten werden jeweils 2 ml davon mit einer sterilen Pipette in einer Sterilbank in zuvor sterilisierte blow fill seal Ampullen abgefüllt und verschweißt. Die Partikelgröße von jeweils drei 100 µl Aliquoten wird wie oben beschrieben bestimmt. Vor der Vernebelung wird die Suspension mittels einer sterilen Kochsalzlösung, die 0,025% Ipratropiumbromid und 0,1% Salbutamolsulphat im Verhältnis 1 : 1 verdünnt.

## Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer sterilen flüssigen wässrigen Zubereitung zur pulmonalen Applikation eines in Wasser schwerlöslichen Wirkstoffs in Form eines Aerosols, **gekennzeichnet durch** die folgenden Schritte:

- (a) Herstellung einer wässrigen Suspension, welche den schwerlöslichen Wirkstoff in Form von Partikeln mit einer mittleren Teilchengröße von mehr als 1 µm und ein gelöstes Tensid enthält;
- (b) Anwendung eines Teilchengrößenreduktionsverfahrens bis zur Verkleinerung der suspendierten Wirkstoffpartikel auf eine mittlere Teilchengröße von weniger als 1 µm; und
- (c) Anwendung eines Hitzesterilisationsverfahrens bis zur Abtötung der in der Suspension enthaltenen pathogenen Keime unter Aufrechterhaltung eines mittleren Partikeldurchmessers des suspendierten Arzneistoffes von kleiner 2 µm.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der schwerlösliche Wirkstoff aus der Gruppe der Kortikosteroide, Betasymphatomimetika, Anticholinergika, Immunmodulatoren, Antinfektiva, Cytostatika stammt umfassend Budesonid, Ciclesonid, Fluticason, Mometason, Beclomethason, Flunisolid; Formoterol, Salmeterol, Levalbuterol; Thiotropium, Oxitropium, Ipratropium; Ciclosporin, Tacrolimus, Azathioprin; Ciprofloxacin, Moxifloxacin, Azithromycin, Clarithromycin, Erythromycin, Metronidazol, Ketoconazol, Itraconazol, Clotrimazol, Bifonazol, Fluconazol, Amphoterin B, Natamycin, Nystatin, Aciclovir, Famciclovir, Valaciclovir, Didanosin, Saquinavir, Ritonavir, Lamivudin, Stavudin, Zidovudin; Carmustin, Lomustin, Taxol, Etoposid, Cis-Platin sowie den pharmazeutisch akzeptablen Derivaten, nicht wasserlöslichen Salzen, Enantiomeren, Racematen, Epimeren, oder Diastereomeren eines dieser Wirkstoffe ausgewählt ist.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Tensid Polysorbat 80 (Tween® 80) ist.

4. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Tensidgehalt der Suspension etwa 0,01 bis 2,0% und vorzugsweise 0,05 bis 0,5% beträgt.

5. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Teilchengrößenreduktionsverfahren ein zyklisches Hochdruckhomogenisationsverfahren bzw. ein Kollisionsstrahl-Mahlverfahren ist.

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass mehr als 20 Homogenisationszyklen durchgeführt werden.

7. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Teilchengrößenreduktionsverfahren bis zum Erreichen einer mittleren Teilchengröße von weniger als etwa 850 nm, bestimmt als z-average, durchgeführt wird.

8. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Hitzesterilisationsverfahren bei einer Temperatur von etwa 100 bis 130°C und unter erhöhtem Druck durchgeführt wird.

9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Hitzesterilisationsverfahren bei einer Temperatur von etwa 110°C oder etwa 121°C und unter erhöhtem Druck durchgeführt wird.

10. Flüssige Zubereitung zur pulmonalen Applikation in Form eines Aerosols, dadurch gekennzeichnet, dass die Zubereitung einen in Wasser schwerlöslichen Wirkstoff in Form von suspendierten Partikeln mit einer mittleren Teilchengröße von 500 nm bis 2 µm enthält und steril ist.

11. Flüssige Zubereitung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass der schwerlösliche Wirkstoff aus der Gruppe der Kortikosteroide, Betasymphatomimetika, Anticholinergika, Immunmodulatoren, Antinfektiva, Cytostatika stammt umfassend Budesonid, Ciclesonid, Fluticason, Mometason, Beclomethason, Flunisolid; Formoterol, Salmeterol, Levalbuterol; Thiotropium, Oxitropium, Ipratropium; Ciclosporin, Tacrolimus, Azathioprin; Ciprofloxacin, Moxifloxacin, Azithromycin, Clarithromycin, Erythromycin, Metronidazol, Ketoconazol, Itraconazol, Clotrimazol, Bifonazol, Fluconazol, Amphoterin B, Natamycin, Nystatin, Aciclovir, Famciclovir, Valaciclovir, Didanosin, Saquinavir, Ritonavir, Lamivudin, Stavudin, Zidovudin; Carmustin, Lomustin, Taxol, Etoposid, Cis-Platin sowie den pharmazeutisch akzeptablen Derivaten, nicht wasserlöslichen Salzen, Enantiomeren, Racematen, Epimeren, oder Diastereomeren eines dieser Wirkstoffe ausgewählt ist.

12. Flüssige sterile Zubereitung zur pulmonalen Applikation in Form eines Aerosols, dadurch gekennzeichnet, dass diese durch ein Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9 hergestellt wird.

13. Flüssige sterile Zubereitung nach einem der Ansprüche 10 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass sie mehr als einen Wirkstoff enthält und auch als steriles Kombinationsprodukt vernebelt werden kann.

14. Flüssige sterile Zubereitung nach einem der Ansprüche 10 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass sie weitgehend isotonisch ist, einen physiologisch verträglichen pH-Wert aufweist und gegebenenfalls weitere inhalationstoxikologisch unbedenkliche Hilfsstoffe, wie z. B. Aromatisierungs- und Komplexierungsmittel (Mannitol, Cyclodextrine, etc.) enthält.

15. Verwendung einer flüssigen Zubereitung nach einem der Ansprüche 10 bis 14 zur Vernebelung in einem nach dem Ultraschallprinzip, Düsenprinzip, elektrohydrodynamischen, mit einer vibrierenden Membran oder mit Poren definierter Größe arbeitenden Vernebler, wie z. B. e-Flow™, AeroNeb™, AeroDose™ oder AERx™.

16. Verwendung nach Anspruch 15 zur Inhalation durch Menschen oder andere Säugetiere zu therapeutischen, prophylaktischen oder diagnostischen Zwecken.

17. Verwendung nach Anspruch 16 zur lokalen Therapie der Nasenschleimhaut oder der Lunge.

18. Verwendung nach Anspruch 16 zur systemischen Therapie.

---

Hierzu 3 Seite(n) Zeichnungen

---



- Leerseite -

Abb. 1

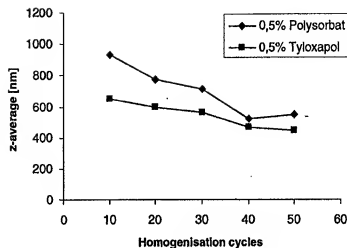


Abb. 2

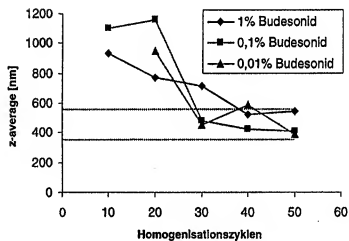


Abb. 3

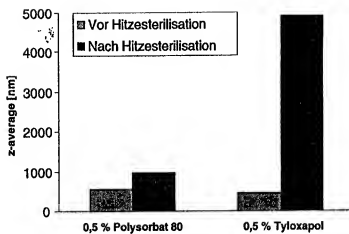


Abb. 4

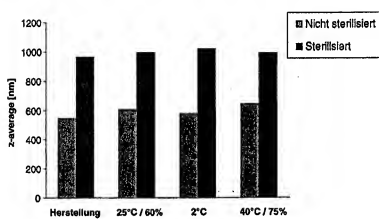


Abb. 5

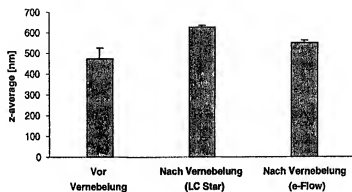


Abb. 6

